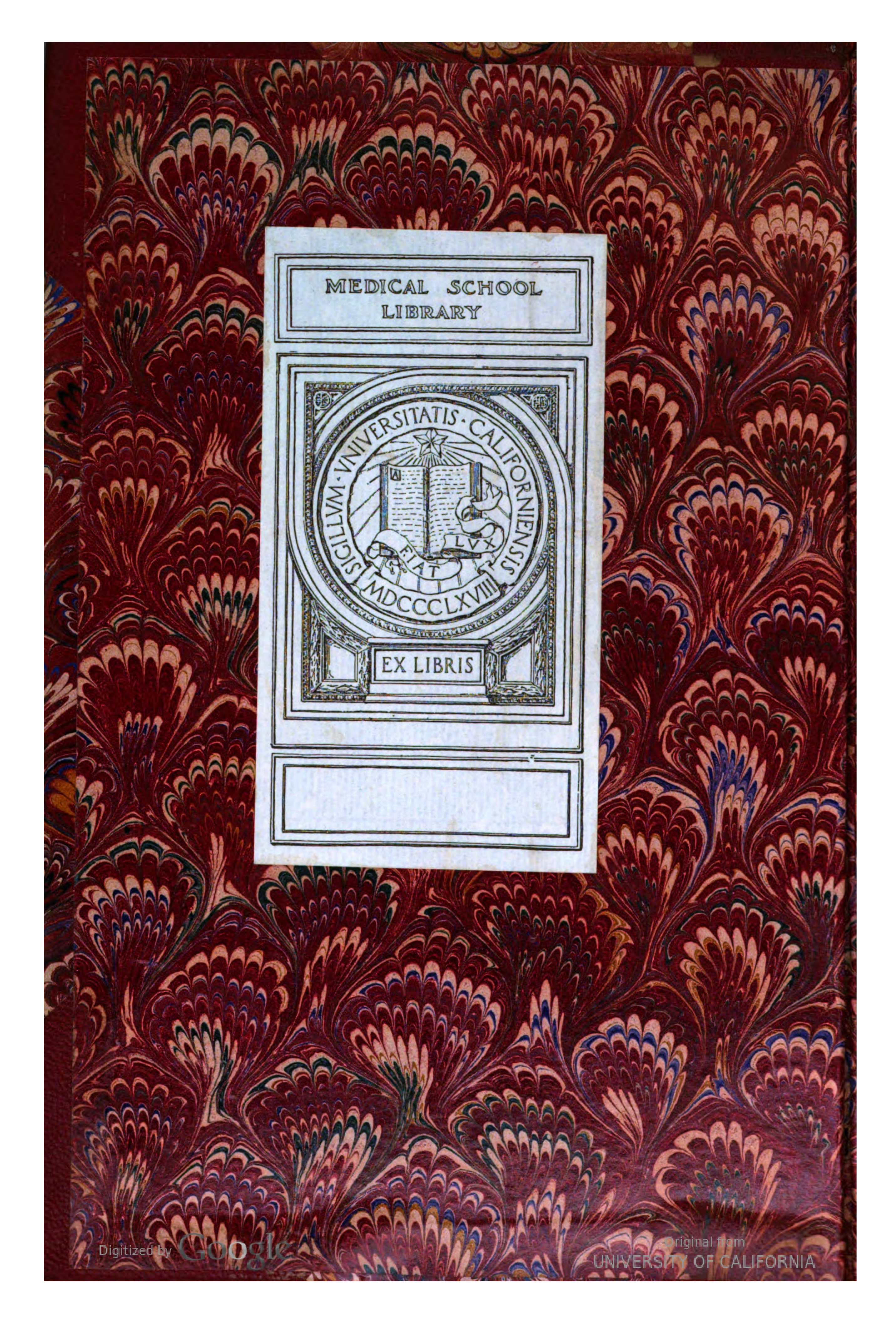

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDICIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. E. von LEYDEN, Professor der 1. med. Klinik
Dr. F. KRAUS, Professor der 2. med. Klinik
Dr. H. SENATOR, Professor der 3. med. Klinik
IN BERLIN,

Dr. W. von LEUBE, Professor der med. Klinik in Würzburg,
Dr. B. NAUNYN, Professor der med. Klinik in Strassburg,

Dr. H. NOTHNAGEL, Professor der 1. med. Klinik
Dr. E. NEUSSER, Professor der 2. med. Klinik
Dr. L. von SCHROETTER, Professor der 3. med. Klinik
IN WIEN.

REDIGIRT VON

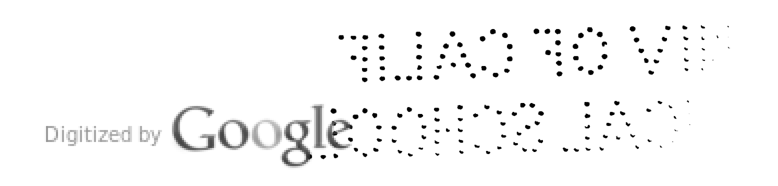
E. von LEYDEN und G. KLEMPERER
IN BERLIN.

Siebenundvierzigster Band.

Mit 3 lithographirten Tafeln und Abbildungen im Text.

BERLIN 1902.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.





Inhalt.

Seite

I. Ueber die Vertheilung der stickstoffhaltigen Substanzen im Harn des kranken Menschen. Von Prof. Dr. R. v. Jaksch 1

II. Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts in Berlin (Prof. Dr. E. Salkowski). Experimentelle Untersuchungen über Kohlenhydratsäuren. Von Dr. Paul Mayer 68

III. Aus der III. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator). Serumbehandlung bei acutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Von Stabsarzt Dr. Menzer 109

IV. Aus der diagnostischen Klinik für innere Krankheiten an der Kaiserlichen Militär-Medicinischen Akademie zu St. Petersburg (Leiter: Prof. Dr. M. W. Janowsky). Ueber die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs. Von Dr. med. G. Lang 153

V. Aus der Königl. Universitäts-Poliklinik zu Berlin (Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator) und dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institus (Prof. Dr. Salkowski). Ueber spontane Lävulosurie und Lävulosämie. Von Priv.-Doc. Dr. Heinrich Rosin und cand. med. Ludwig Laband 182

VI. Kritiken und Referate.

P. H. Gerber, Atlas der Krankheiten der Nase, ihrer Nebenhöhlen und des Nasenrachenraumes 198

VII. Ueber die experimentelle Erzeugung von parasitären Myxomyceten-Geschwülsten vermittelst Impfung von Plasmodiophora brassica. Von Prof. Dr. W. Podwyssotzki. (Hierzu Tafel I und II.) 199

VIII. Aus dem städtischen Krankenhause in der Gitschinerstrasse 104/105 zu Berlin. (Dirigirender Arzt: Prof. Dr. Litten.) Ueber Einschlüsse in Blasentumoren. Von Dr. L. Michaelis und Dr. C. Gutmann. (Hierzu Tafel III.) 208

IX. Neuere Streitfragen aus dem Gebiet der Hämatologie. Von Dr. A. Pappenheim 216

X. Aus dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich.) Ueber Anticomplemente und Antiamboceptoren normaler Sera und pathologischer Exsudate. Von H. T. Marshall, M. D. und Dr. J. Morgenroth 279

XI. Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Wien. (Director: Hofrath Prof. Dr. v. Schrötter.) Ueber die chemische Zusammensetzung des chlorotischen Blutes. Von Dr. Franz Erben 302

Seite

XII. Ein Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit. Von Dr. B. Lewy . . 321

XIII. Verzeichniss der bei der Redaction eingegangenen Bücher und Zeitschriften 336

XIV. Aus der III. medicinischen Klinik der Königl. Charité zu Berlin. (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator.) Die Harnkryoskopie in der Diagnostik doppelseitiger Nierenerkrankungen. Von Professor Dr. H. Strauss 337

XV. Aus der Königlichen Poliklinik für Lungenleidende. (Director: Prof. Dr. M. Wolff.) Die intracelluläre Glykogenreaction der Leukocyten. Von Dr. S. Kaminer 408

XVI. Aus der inneren Abtheilung des Augusta-Hospitals zu Berlin. (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. C. A. Ewald.) Albuminuria minima und cyklische Albuminurie. Von Dr. L. Kuttner 429

XVII. Zur Frage der Resorptionsmechanismen. Von Dr. L. Hofbauer . . 477

XVIII. Aus der medicinischen Universitätsklinik in Göttingen. (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. W. Ebstein.) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Nierenausschaltung auf die elektrische Leitfähigkeit des Blutes. Von Priv.-Doc. Dr. A. Bickel . . 480

XIX. Aus dem Laboratorium der I. medicin. Universitätsklinik zu Berlin. (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. E. v. Leyden.) Ueber Bildung und Ausscheidung der Glucuronsäure. Von Dr. M. Bial 489

XX. Beitrag zur Kenntniss der Pentosurie und der Pentosenreaction. Von Dr. H. Brat 499

XXI. Gangrän des linken Unterschenkels durch Thrombose der Arteria femoralis (wahrscheinlich grippaler Natur) bei einem Diabetiker. Von Dr. M. Loeb 507

XXII. Kritiken und Referate.
Ergebnisse der Physiologie, herausgegeben von L. Asher und K. Spiro 515

XXIII. Verzeichniss der bei der Redaction eingegangenen Bücher und Zeitschriften 517



An unsere Leser.

Mit dem Erscheinen dieses Heftes tritt Professor Friedrich Kraus, der berufene Nachfolger C. Gerhardt's im Lehramt der II. medicinischen Klinik, in die Reihe der Herausgeber der Zeitschrift für klinische Medicin.

Zugleich haben wir die Freude mittheilen zu können, dass Professor W. von Leube und Professor B. Naunyn, die wir zu den anerkannten Führern der inneren Klinik zählen dürfen, auf unsere Bitte sich haben bereit finden lassen, zu den Herausgebern dieser Zeitschrift hinzuzutreten.

Die Redaction.



Rudolf Virchow †.

Am 5. September ist der Altmeister der medicinischen Wissenschaften im 81. Lebensjahre uns entrissen worden.

In tiefer Trauer stehen wir am Grabe des innig verehrten grossen Meisters, von dem die Erneuerung der naturwissenschaftlichen Medicin im vergangenen Jahrhundert ausgegangen ist.

Es kann an dieser Stelle nicht unsere Aufgabe sein, das ganze grosse und vielseitige Wirken Rudolf Virchow's zu würdigen. Wir beschränken uns darauf in dankbarer Pietät dasjenige hervorzuheben, was Virchow für die innere Medicin und für die innere Klinik geleistet hat.

Die innere Medicin dankt seinem Lebenswerk die grössten Errungenschaften. Eine nicht geringe Zahl seiner pathologischen Forschungen sind für die Erkenntniss des Ursprungs und des Verlaufs innerer Krankheiten bahnbrechend gewesen; seine Arbeiten über die Differenzirung der weissen Blutkörperchen, über die Leukämie, über Thrombose und Embolie, sein Werk über die Geschwülste verknüpfen seinen Namen für alle Zeiten mit unserer Specialdisciplin.

Aber noch Grösseres hat er für die innere Medicin geleistet, indem er den „anatomischen Gedanken" in ihr wieder aufleben liess, indem er sie für alle Zeiten auf den festen Boden der pathologischen Anatomie stellte. Der unauflösliche Zusammenhang

zwischen innerer Medicin und pathologischer Anatomie wird für immer ein stolzer Ruhmestitel Rudolf Virchow's sein. Freilich ist die pathologische Anatomie nicht die einzige Basis unserer Kunst geblieben; diese wurzelt ebenso fest in der physikalischen und chemischen Wissenschaft. Von gesicherten Grundlagen emporgewachsen hat sie sich ihre selbständigen Ziele gesteckt, denen sie in unabhängiger Arbeit entgegenstrebt. Aber die Fortschritte, welche die innere Medicin über den anatomischen Gedanken hinweg gemacht hat, sind nur möglich gewesen durch die Anwendung und Weiterführung der wissenschaftlichen Errungenschaften, welche wir dem Genius Rudolf Virchow's verdanken.

Auch in der Geschichte der inneren Medicin und inneren Klinik wird der ruhmreiche Schöpfer der Cellularpathologie als Einer der grössten Geister unserer Wissenschaft fortleben.

Gloriam in aeternam.



I.

Ueber die Vertheilung der stickstoffhaltigen Substanzen im Harne des kranken Menschen.

Von

Professor **R. v. Jaksch,** Prag.

Vorliegende Beobachtungen wurden zu dem Zwecke unternommen, um mit der als sehr verlässlich geltenden Methode von Schöndorff Aufschluss zu erhalten über die Grösse der beim erkrankten Individuum, insbesondere beim Nephritiker ausgeschiedenen Harnstoffmengen, da gerade über diesen Punkt mit verlässlichen Methoden ausgeführte Bestimmungen nur in geringer Anzahl sich finden und auch diese Bestimmungen heute nicht mehr als vollwerthig anzusehen sind, da es sich gezeigt hat, dass allen bis nun verwandten Methoden zur Bestimmung des Harnstoffes mehr oder minder grosse Fehler inne wohnen.

Für die auf Pflüger's[1]) und Bohland's[1]) Beobachtungen beruhende Methode von Schöndorff scheint dies nicht zu gelten und giebt sie, auch mit stark eiweisshaltigen Harnen ausgeführt, anscheinend genaue Resultate.

Die Literatur über die Bestimmung des Harnstoffes, die Methodik etc. hier anzuführen scheint mir nicht am Platz. Wer sich für diese Fragen interessirt findet bei Huppert[2]), ferner bei Schöndorff[3]) und v. Noorden[4]) ausführliche Angaben.

Im Verlauf der Beobachtungen habe ich mein Arbeitsziel dahin erweitert, dass ich, mit Hilfe der Phosphorwolframsäurefällung des Harns mich bemühte die einzelnen Componenten des Gesammtstickstoffes des Harns zu bestimmen und zu studiren, welche Zahlen diese Componenten des Harnstickstoffes bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen aufweisen.

---

1) Pflüger und Bohland, Archiv für Physiologie. 38. 575. 1886.

2) Huppert, Qualitative und quantitative Analyse des Harns. 10. Auflage. Kreidel, Wiesbaden 1898.

3) Schöndorff, Archiv für die ges. Phys. 74. 307. 1899.

4) v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 893. Hirschwald, Berlin 1893.



Auch derartige Versuche liegen ja für einzelne Componenten des Harnstickstoffes so z. B. für die Purinkörper, in sehr grosser Anzahl für das Ammoniak vor, auch hat schon Bohland[1]) derartige Versuche mit Hülfe der Fällung durch Phosphorwolframsäure ausgeführt.

Für die Amidosäuren hat Pfaundler[2]) im Laboratorium von Hofmeister ein solches Vorgehen auszuarbeiten versucht.

Ich bin bei meinen Studien in folgender Weise vorgegangen:

Der zur Untersuchung bestimmte Harn wurde innerhalb 24 Stunden in sorgfältigst gereinigten Gläsern portionsweise gesammelt, jede Portion sofort an einem kühlen Orte aufbewahrt, dann die Harnportionen gemischt und im Mischharne die Dichte mittels des Urometers, in zahlreichen Fällen auch mittels des Piknometers, weiter auch in manchen Fällen der Gefrierpunkt des Harn's[3]) bestimmt; es wurden nur frische, fast stets sauer reagirende Harne zu den Versuchen verwendet. War der Harn eiweisshaltig, so wurde entweder die Eiweissmenge nach Brandberg quantitativ bestimmt, oder ein aliquoter Theil des Harns (50--100 ccm) wurde aufgekocht, dem kochenden Harne Essigsäure solange zugesetzt, bis eine gleichmässige flockige Fällung eintrat, der Niederschlag abfiltrirt, auf ein aschefreies Filter gebracht[4]), so lange mit destillirtem Wasser gewaschen, bis er sich chlorfrei erwies, und dem Kjeldahlverfahren unterworfen; die gefundene Menge Stickstoffes mit dem Factor 6,25 multiplizirt ergab die Menge des vorhandenen Eiweisses. Das Filtrat des Niederschlages nach der Eiweissfällung darf mit Essigsäure und Ferrocyankalium keine Trübung geben, was bei stricktem Einhalten der oben gegebenen Vorschrift stets gelingt.

Es wurden nun je 5 ccm des zu untersuchenden Harns dem Kjeldahlverfahren unterworfen und so:

I. der Gesammtstickstoffgehalt des Harns in 5 ccm bestimmt. War der Harn sehr verdünnt, d. h. bei einem Falle von Diabetes insipidus, so wurden statt 5 ccm 10 ccm u. s. w. verwendet.

Weiter wurden je 5 ccm Harns mit wechselnden Mengen des bekannten Phosphorwolframsäure-Salzsäure-Gemisch versetzt[5]), bis jener Punkt erreicht wurde, bei welchem ein weiterer Zusatz das Fällungsmittel innerhalb 15 Minuten keinen Niederschlag ergab. Nach diesen Vorversuchen wurden je 5 ccm Harn mit der ermittelten Menge Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt, der Niederschlag durch ein aschefreies

1) Bohland, Archiv für die gesammte Physiologie. 43. 30. 1888.

2) Pfaundler, Zeitschrift für physiologische Chemie. 30. 75. 1900.

3) Ich bemerke, dass die hier aufgeführten Gefrierpunkts-Bestimmungen Dr. Hocke ausgeführt hat und die gefundenen Daten noch anderweitig verwerthen wird.

4) Ich habe zu diesem Zwecke die Filter von Schleicher u. Schill No. 589 verwendet, welche bei wiederholter Untersuchung sich als absolut stickstoffrei erwiesen.

5) Siehe Jaksch, Klinische Diagnostik. V. Auflage. S. 483.



Filter abfiltrirt, mit 5 pCt. Schwefelsäure chlorfrei gewaschen und dann der Stickstoffgehalt des Niederschlages bestimmt, welcher dem N-Gehalt des in dem Niederschlage enthaltenen Eiweisses, des Ammoniaks der Purinkörper des Kreatinins, eventuell vorhandener Diamine, der Carbaminsäure, des Cystins, Rhodanwasserstoff, und theilweise der Harnfarbstoffe entsprach.

II. Auf diese Weise wurde demnach der Stickstoffgehalt des Phosphorwolframsäure-Niederschlages in 5 ccm Harn bestimmt.

Es wurde ein aliquoter Theil des Harns gewöhnlich entsprechend circa 5 ccm Harn der Harnstoffbestimmung nach Schöndorff in der gewöhnlichen Weise unterworfen; um das Volumen des Filtrates genau bestimmen zu können, wurde statt mit Kalk zu verreiben, das Filtrat nach Phosphorwolframsäurezusatz in der oben angeführten Weise im Messcylinder mit Kalkpulver bis zum Eintritt der alkalischen Reaktion geschüttelt und so lange abgewartet bis die Flüssigkeit sich entfärbte, also die Phosphorwolframsäure ausgefällt war und in dieser Weise:

III. Die Bestimmung des Harnstoffes nach Schöndorff ausgeführt.

Es wurde ferner je ein circa 5 ccm Harn entsprechender Theil des Filtrats, welches zur Harnstoffbestimmung unterworfen wurde, auch dem Kjeldahlverfahren unterworfen und dadurch der Gesammtantheil des durch Phosphorwolframsäure **nicht** fällbaren Stickstoffes ermittelt. Demnach:

IV. Bestimmung des gesammten durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes.

Mit jedem Harne wurden demnach 4 Doppelanalysen ausgeführt und so die Werthe für I, II, III, IV direkt ermittelt. Durch Substraction des Werthes III vom Werthe IV wurde die Menge jener stickstoffhaltigen Körper ermittelt, welche nicht aus Harnstoff bestehen und nicht durch Phosphorwolframsäure fällbar sind, dahin gehören die Amidosäuren als Hippursäure, Leucin, Tyrosin, ferner Kreatin, auch an Indoxyl und Skatoxyl war zu denken, weiter an Allantoin und Oxyproteinsäure etc.; ich will dieses Antheil in Zukunft Amidosäurestickstoff nennen. Der Werth für den Amidosäurenstickstoff wurde demnach indirekt bestimmt.

Dieses Vorgehen ergab aber auch einen äusserst werthvollen Prüfstein, ob jede einzelne Analyse richtig ausgeführt worden ist, dahingehend, dass für den Fall als dies zutraf, I gleich sein musste der Summe von II und IV, d. h. der gefundene Gesammtstickstoff des Harns musste gleich sein dem im Niederschlage des Phosphorwolframsäure enthaltenen Stickstoffe + dem gesammten durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff.

Um derartige genaue Resultate zu erzielen, muss mit pedantischer Genauigkeit vorgegangen werden. Sämmtliche Volumenbestimmungen



sind in genauen Meissner'schen Normalbüretten auszuführen; desgleichen müssen die Maasscylinder genau geaicht sein, muss der Titer der Titrirflüssigkeiten im Laufe der Untersuchung neuerdings gestellt werden, die zu diesem Versuche verwandten Reagentien, als das Kupfersulphat, der Kalk etc., sind fortlaufend auf ihre N-Freiheit zu prüfen, desgleichen darf nur eine solche Phosphorwolframsäure verwendet werden, welche eine 2 pCt. Lösung von Harnstoff nicht fällt. Die Phosphorwolframsäure-Salzsäure ist vor dem Gebrauche so lange zu filtriren, bis sie endlich klar bleibt. Man verwende zum Filtriren derselben stickstoffreien Asbest, die Filtration muss 4—5 mal wiederholt werden.

Sehr wichtig ist es ferner, dass ein Ueberschuss des Fällungsmittels (Phosphorwolframsäure) vermieden wird, da ein Ueberschuss von Phosphorwolframsäure Verluste an Harnstoff bedingt, dass ferner die Filtration nach dem Kalkzusatz erst erfolgt, bis die gesammte Phosphorwolframsäure ausgefällt ist, was man daraus ersieht, dass die zu filtrirende Flüssigkeit entfärbt ist.

Mit grosser Vorsicht muss die Harnstoffbestimmung nach Schöndorff ausgeführt werden in der Weise, wie ich es an einem anderen Orte[5]) skizzirte. Ich bemerke, dass Fehler beim zu raschen Eintrocknen dadurch resultiren können, dass Etwas der Substanz beim Eindampfen verspritzt, weshalb es sich empfiehlt, die Kolben zu diesem Zwecke schief zu stellen. Um die Versuchsfehler möglichst klein zu machen wurde stets in demselben z. B. in Kjeldahlkolben bei IV, gewöhnlichen Glaskolben bei III der Ammoniak abdestillirt, damit werden die unvermeidlichen Fehler beim Auswaschen der Flüssigkeit eliminirt.

Ich bemerke zunächst, dass ich, um sicher zu sein, die genaue 24 stündige Harnmenge zu erhalten, es vermieden habe, schwer Kranke, bei welchen die Erlangung dieser Menge auf Schwierigkeiten stösst, zu solchen Versuchen zu verwenden; daher wird bei Anführung der Beobachtungen auffallen, dass ich mein so reiches Typhusmaterial nur in sehr geringem Ausmaasse zu solchen Versuchen herangezogen habe; auch bevorzugte ich aus den gleichen Gründen die Versuche bei von Männern stammenden Harnen auszuführen. Ich möchte noch die Bemerkung zufügen, dass wegen der leichten Zersetzlichkeit der Harne nur die Wintermonate zur Ausführung derartiger Versuche sich eignen und ist auch die vorliegende Beobachtungsreihe, wie man ersehen wird in den Wintermonaten ausgeführt worden. Eine Untersuchung zersetzter (ammoniakalischer) Harne bedingt natürlich Verluste bei Bestimmung des Harnstoffes.

Was die Erkrankungen betrifft, welche diesen Studien unterzogen wurden, so wurden untersucht:

I. Nierenaffectionen: in 7 Fällen, davon wurde Fall I 3mal, Fall II 2mal untersucht;

II. Leberaffectionen und zwar hypertrophische Lebercirrhose 2 Fälle;
III. Phosphorvergiftung ein Fall: 2 mal in verschiedenen Stadien der Erkrankung.
IV. Leukämie 2 Fälle;
V. Ankylostoma-Anämie 1 Fall 5 mal untersucht;
VI. Akromegalie 1 Fall, 2 mal untersucht;
VII. Morbus Basedowii mit eigenartigen Knochenaffectionen 1 Fall;
VIII. Constitutionelle Syphilis 2 Fälle; 1 Fall complicirt mit einer Diplokokkenpneumonie, ein Fall mit Glukosurie;
IX. Diabeter insipidus, 1 Fall mit 5 Versuchen;
X. Pneumonie 2 Fälle, ein Fall complicirt mit einer schweren Nierenaffection;
XI. Tuberculose der Lunge 1 Fall;
XII. Tetanus puerperalis 1 Fall;
XIII. Typhus abdominalis 3 Fälle;

Ich bemerke noch, dass es nothwendig ist, die Analysen im Detail mitzutheilen, weil nur dadurch der Leser sich ein Urtheil verschaffen kann über die Durchführung der Versuche und nur auf diesem Wege die erhaltenen Resultate verständlich werden.

Meines Wissens liegt hier nur eine in ähnlicher Weise durchgeführte Beobachtungsreihe von Gumlich[1]) vor, welcher bestimmte den Gesammtstickstoff nach Kjeldahl und durch Rechnung: Gesammtstickstoff — den Stickstoffgehalt der sogenannten Extractivstoffe (Ammoniak + nicht fällbaren Stickstoff) den Ammoniakstickstoff nach Schlösing und den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff nach Kjeldahl.

Die Beobachtungen von Strauss[2]), da sie mit anderen Methoden ausgeführt wurden, desgleichen jene von Camerer[3]) können zu einem Vergleiche nicht herangezogen werden; obwohl sich vielfach zeigt, dass meine Resultate denen von Straus analog sind. Aus dem gleichen Grunde wurden zahlreiche andere, einschlägige Arbeiten nicht berücksichtigt.

Ich lasse nun mein Beobachtungsmaterial folgen.

I. Nierenaffectionen.

Wir wenden uns zunächst zu der Besprechung der Resultate, welche wir bei Nierenaffectionen erhalten haben. Ich bemerke, dass es sich in den 7 Fällen um verschiedene Formen der Nephritis, im 7. Falle um eine linksseitige Cystenniere handelte.

1) Gumlich, Zeitschrift für physiologische Chemie. 17. 10. 1893.

2) Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen etc. Berlin. Hirschwald. 1902.

3) Camerer, Der Gehalt des menschlichen Urins an stickstoffhaltigen Körpern. Tübingen. Pietzker. 1901.



Fall I.

Nach der Krankheitsgeschichte handelte es sich um einen Fall von chronischer Nephritis mit Uebergang in Schrumpfniere, also es fand sich eine Hypertrophie des linken Ventrikels, spärliche hyaline, spärliche granulirte Cylinder, Harnmenge normal.

1. Versuch vom 29.—30. Nov. 1901. Menge des Harns 1700, Dichte 1,009 (Urometer), Pyknometer bei 20° C. 1,00816, Gefrierpunkt — 0,56, Eiweissgehalt nach Brandberg bestimmt 0,9 pCt.

Es werden je 5 cbcm der Gesammtstickstoffbestimmmung nach Kjeldahl unterworfen; im 1. Versuch werden 4,4, im 2. 4,6 ccm, im Mittel 4,5 ccm der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthielten: 5 ccm 0,01575 g Stickstoff
100 „ 0,315 g „
1700 „ 5,355 g „

Die Untersuchung des Niederschlages geht in diesem Falle verloren. Nachdem durch Vorversuche ermittelt worden war, dass durch 15 ccm Phosphorwolframsäure die gesammte, durch dieses Reagens fällbare Substanz entfernt wird, wurden 50 ccm Harn mit 150 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, das Gemisch 24 Stunden stehen gelassen, dann filtrirt, 150 ccm Filtrat, welche 37,5 ccm Harn enthielten, wurden mit wachsenden Mengen Kalkpulver geschüttelt, bis die Flüssigkeit alkalisch reagirte; das Volumen des Filtrates betrug 180 ccm. Je 20 ccm dieses Filtrates, welche 4,1666 ccm Harn entsprechen, wurden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen. Es wurden im 1. Versuche 2,2, im 2. 2,3 ccm der vorgelegten Säure nicht wiedergefunden, im Mittel demnach 2,25 ccm verbraucht, es waren demnach in 4,1666 ccm Harn 0,007875 g Harnstoffstickstoff enthalten.

In 5 ccm Harn waren 0,00945015 Harnstoffstickstoff
„ 100 „ „ „ 0,189003 „ = 0,40503 g Harnstoff
„ 1700 „ „ „ 3,213051 „ = 6,8856 g „
enthalten.

Es werden weiter je 20 ccm dieses Filtrates dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen; im 1. Versuche werden 2,7, im 2. 2,8 ccm der vorgelegten Säure, im Mittel 2,75 ccm verbraucht; es enthielten demnach im Filtrate II 4,1666 ccm Harn 0,009625 g Stickstoff.

Im Filtrat II von 5 ccm Harn waren 0,01155
„ „ II „ 100 „ „ „ 0,23106
„ „ II „ 1700 „ „ „ 3,92751 g Stickstoff enthalten.

Es bestanden demnach von dem Gesammtstickstoff 60 pCt. aus Harnstoff, von dem durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren 81,81. Von dem Stickstoffgehalt in 100 ccm per 0,315 g bestanden aus Harnstoffstickstoff 0,189003 g, aus Amidosäuren-Stickstoff (Differenz zwischen Harnstoffstickstoff und der Gesammtmenge des nicht fällbaren Stickstoffes): 0,042057 g.

Von dem in 5 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 0,01575 bestehen demnach aus Harnstoffstickstoff 60,00095 pCt., aus Amidosäuren-Stickstoff 12,69746 pCt.

2. Versuch vom 30. Nov. bis 1. Dec. 1901. Menge 1375, Dichte 1,010, Eiweissgehalt, nach Brandberg bestimmt, 0,9033 pCt.

Je 5 ccm Harn werden der Gesammt-N-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen. Wir finden, dass im 1. Versuche 4,7 ccm, im 2. 4,8 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht werden, im Mittel 4,75 ccm; demnach sind in



5 ccm Harn	0,016625 g	Stickstoff	enthalten
100 „ „	0,3325 g	„	„
1375 „ „	4,570875 g	„	„

Je 5 ccm Harn werden mit 15 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt. Eine Probe des Filtrates giebt keinen Niederschlag mehr mit Phosphorwolframsäure. Der Niederschlag wird abfiltrirt, mit verdünnter Schwefelsäure ausgewaschen, bis er chlorfrei ist, und dann dem Kjeldahlverfahren unterworfen. Der Versuch missglückt.

Die Menge des Filtrates, welches, nachdem 50 ccm Harn mit 150 ccm Phosphorwolframsäure versetzt worden waren, nach 24 Stunden weiter verarbeitet wurde, betrug 175 ccm und enthielt 43,75 ccm Harn. Nach Kalkpulverzusatz und Eintritt der alkalischen Reaction betrug das Volumen 180 ccm, welche desgleichen 43,75 ccm Harn enthielten. In 20 ccm dieses Filtrates waren 4,8611 ccm Harn enthalten.

Wir fanden bei Bestimmung des Harnstoffes nach Schöndorff, dass im 1. Versuche 2,4 ccm, im 2. 2,3 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht wurden, im Mittel 2,35 ccm, entsprechend 0,008225 g Stickstoff als Harnstoff in 4,8611 ccm Harn. Demnach in

5 ccm Harn	0,00846 g	Harnstoffstickstoff	
100 „ „	0,1692 g	„	= 0,3625956 g Harnstoff
1375 „ „	2,3265 g	„	= 4,98569 g „

Bei Bestimmung des Gesammt-Stickstoffes im Filtrate nach Kjeldahl werden in beiden Versuchen 2,7 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthielten demnach 4,8611 ccm Harn 0,00945 g solchen Stickstoffes.

Im Filtrat II von 5 ccm Harn	waren enthalten	0,00972 g	Stickstoff
100 „ „	„ „	0,1944 g	„
1375 „ „	„ „	2,673 g	„

87,04 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff, von dem Gesammtstickstoff bestanden 50,8872 pCt. aus Harnstoff.

Es bestanden demnach in 100 ccm Harn, welcher 0,3325 g N enthielt,

aus Niederschlag-N 0,0385 g
aus Harnstoff-N 0,1692 g
aus Amidosäuren-N (Differenz zwischen N des Filtrates II und Harnstoff-Stickstoff) . 0,0252 g.

Demnach bestanden von dem durch den Harn in 5 ccm ausgeschiedenen Gesammt-Stickstoff per 0,016625 g

aus Harnstoffstickstoff 50,88721 pCt.
„ Amidosäurenstickstoff 12,99248 pCt.

3. Versuch vom 1.—2. Dec. Menge 1033, Dichte 1,010, Eiweissgehalt nach Brandberg 0,833 g.

Es werden je 5 ccm Harn zur Gesammtstickstoffbestimmung verwendet. Wir fanden, dass im 1. Versuche 3,9, im 2. 3,7 ccm, also im Mittel 3,8 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verschwinden. Demnach enthielten

5 ccm	0,01330 g	Stickstoff
100 „	0,266 g	„
1033 „	2,74778 g	„

Es werden weiter 5 ccm Harn mit 15 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt und mit verdünnter Schwefelsäure (5 ccm Schwefelsäure und 95 ccm Wasser) der Niederschlag ausgewaschen, bis er sich als chlorfrei erweist, und dann dem **Kjeldahl-Verfahren** unterworfen.



Wir finden, dass in jedem Versuche 1,5 ccm der vorgelegten $^{1}/_{4}$ Normalschwefelsäure zur Neutralisation verbraucht werden. Es sind demnach enthalten in

5 ccm des Niederschlages	0,00525 g	Stickstoff
100 „ „ „	0,105 g	„
1033 „ „ „	1,08465 g	„

Die Menge des Filtrates des Phosphorwolframsäure-Salzsäure-Niederschlages betrug 180 ccm, das ursprüngliche Volumen 50 ccm Harn und 150 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure; es waren daher in 180 ccm Filtrat 45 ccm Harn enthalten. Nach Kalkpulverzusatz änderte sich das Volumen nicht; es waren in 180 ccm 45 ccm, demnach in 20 ccm Filtrat 5 ccm enthalten.

Wir fanden bei der Bestimmung nach Schöndorff, dass im 1. Versuche in 20 ccm Filtrat 1,9, im 2. 1,7 ccm der vorgelegten Säure verbraucht wurden, im Mittel 1,8.

Es enthielten demnach

5 ccm des Harns	0,0063 g	Harnstoff-Stickstoff	
100 „ „ „	0,1260 g	„	= 0,270018 g Harnstoff
1033 „ „ „	1,30158 g	„	= 2,78828 g Harnstoff.

Bei der Bestimmung des Gesammtstickstoffes im Filtrate wurde gefunden in je 20 ccm Filtrates = 5 ccm Harn, dass in beiden Versuchen 2,3 ccm der vorgelegten Säure verbraucht wurden.

Es enthielt das Filtrat II von

5 ccm des Harns	0,00805 g	Stickstoff
100 „ „ „	0,16100 g	„
1033 „ „ „	1,66313 g	„

Es bestanden demnach 78,26 pCt. der N-haltigen, durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanz aus Harnstoff, und von der Gesammt-N-Menge des Harns 47,57 pCt.

Addirt man die Menge N, welche in 5 ccm des Niederschlages des Harns gefunden wurde, mit der Menge, welche im II. Filtrate von 5 ccm Harn gefunden wurde, so erhält man die Zahl 0,01330, also genau die gleiche Zahl, welche dem Gesammt-N-Gehalt von 5 ccm Harn entspricht, ein Beweis, dass diese Bestimmungen absolut richtig sind.

Es bestanden demnach in 100 ccm Harn:

aus Niederschlag-N .	0,105	g
„ Harnstoff-N . .	0,1260	„
„ Amidosäuren-N .	0,035	„

Differenz zwischen N des Filtrat II und dem Harnstoff-N-Stickstoff (0,1610—0,1260).

Es bestanden demnach von dem durch den Harn in ccm ausgeschiedenen Gesammt-Stickstoff per 0,01330

aus Niederschlag-Stickstoff .	39,47368	pCt.
„ Harnstoff- „ .	47,368421	„
„ Amidosäuren- „ .	13,15789	„

demnach 99,999991 pCt. bloss von 0,000009 pCt. Stickstoff lässt sich hier nicht erweisen, in welchem Theile des Niederschlages er sich findet.

Wenn wir die erhaltenen Resultate bei diesem Falle zusammenstellen, so zeigt sich zunächst, dass die Harnstoffausscheidung bei diesem

Falle von Nephritis eine sehr geringe war und im Verlaufe der Beobachtung constant abfiel und zwar von 6,8856 g am 29.—30. Nov. 1901, auf 4,9857 g am 20.—1. Nov., bis auf 2,7883 g am 1.—2. Nov.

Was die Vertheilung des Stickstoffes im Harn betrifft, so ergab sie folgende Zahlen:

	Niederschlag-stickstoff:	Harnstoffstick-stoff:	Amidosäuren-stoff:
29.—30. Nov.	—	60,00 pCt.	12,70 pCt.
30.—1. Dec. .	—	50,88 „	12,99 „
1.—2. Dec. .	39,47	47,36 „	13,16 „

Aus dieser Zusammenstellung ist der in 3 Beobachtungen constante Werth 12—13 pCt. für den Amidosäuren-N von Interesse, ferner die so geringen Werthe, welche ich für den Harnstoffstickstoff erhalten habe und welche parallel mit der Verminderung des Gesammtstickstoffes abnehmen; in dem 24 stündigen Harn betrug derselbe am:

29.—30.	bei 1700 ccm	Harnmenge	5,3550 g
30.—1.	„ 1375 „	„	4,5709 „
1.—2.	„ 1033 „	„	2,7478 „

In Bezug auf die Vertheilung des Stickstoffes zeigt sich, dass in diesem Falle ein geringer Procentsatz des Gesammtstickstoffes aus Harnstoff besteht. Dass ferner 39,5 pCt. des Gesammtstickstoffes im Niederschlag enthalten war, wobei zu berücksichtigen ist, dass der hohe Gehalt des Niederschlags an Stickstoff durch den relativ hohen Eiweissgehalt des Harns nach Brandberg (0,8—0,9 pCt.) bedingt wird.

Ich möchte in Bezug auf jenen Theil des Stickstoffes, welchen ich kurz als Amidosäuren-Stickstoff aufführe, bemerken, dass naturgemäss diese Zahlen desto grösser werden, je geringere Zahlen für den ausgeschiedenen Harnstoff erhalten werden, dass also Verluste des Harnstoffes bei der Bestimmung nach Schöndorff ihren Ausdruck in einer Erhöhung des Amidosäuren-Stickstoff finden werden, allerdings hat diese Bemerkung nur allgemeine, nicht specielle Gültigkeit, indem in allen Fällen, in welchen beide Analysen für den Harnstoffstickstoff übereinstimmende Werthe ergeben, ein Fehler bei der Ausführung der Bestimmung wohl ausgeschlossen ist und damit die indirect erhaltenen Werthe für die Amidosäuren gleichfalls richtig sein müssen, vorausgesetzt, dass nicht weitere Beobachtungen zeigen, dass, worüber bis jetzt nichts bekannt ist, mit dem Vorgehen von Schöndorff zu kleine Werthe für den Harnstoff erhalten werden. Diese Bemerkung rechtfertigt auch, warum es nothwendig war, jede Beobachtnng im Detail auszuführen.

Der Fall entzog sich leider unserer Beobachtung, jedoch verschlechterte sich schon während der Beobachtungszeit der Zustand des Kranken von Tag zu Tag.



Fall II.

In diesem Falle handelte es zur Zeit der Untersuchung um eine acute Nephritis, der Harn enthielt Blut und zwar zahlreiche rothe Blutkörperchen, Cylinder aus rothen Blutzellen bestehend, ferner hyaline Cylinder, granulirte Cylinder, Epithelialcylinder, der Eiweissgehalt des Harns schwankte zwischen 0,066—0,1 pCt., nach dem klinischen Bilde, ferner auch nach dem Verlaufe handelt es sich um eine schon längere Zeit bestehende Nierenentzündung, welche jetzt zu einem acuten Nachschube und damit zu den Symptomen einer acuten Nephritis geführt hatte. In diesem Stadium wurden die Harnanalysen vorgenommen.

4. Versuch vom 10.—11. Dec. 1901.

Menge des Harns 1440, Dichte 1,015 (Urometer), Pyknometer bei 20° C. 1,01323, Gefrierpunkt — 1,09, Eiweissgehalt 0,166 pCt.

Es werden je 5 ccm Harn der Gesammt-N-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen.

Im I. Versuche werden 9,6 ccm, im II. 10,2 ccm der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel 9,9 ccm.

Es enthielten damnach: 5 ccm Harn 0,03465 g Stickstoff
100 „ „ 0,6930 „ „
1440 „ „ 9,9792 „ „

Eine Reihe Vorversuche ergab, dass auf Zusatz von 20 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure die ganze durch dieses Reagenz fällbare Substanz gefällt wurde.

Der Niederschlag von je 5 ccm Harn wurde mit 20 ccm des Reagens versetzt, abfiltrirt und mit verdünnter Schwefelsäure (5 : 100) chlorfrei gewaschen.

Wir finden, dass in beiden Versuchen je 0,6 ccm der vorgelegten Säure verbraucht werden.

Es enthielt der Niederschlag von: 5 ccm Harn 0,0021 g Stickstoff
100 „ „ 0,0420 „ „
1440 „ „ 0,6048 „ „

50 ccm Harn werden mit 200 ccm des Reagens vermischt; es resulirt nach der Filtration ein Volumen von 250 ccm, nach Kalkzusatz ein Volumen von 255 ccm.

Je 25 ccm des Filtrates wurden zur Bestimmung des Harnstoffes nach Schöndorff verwendet, welche 4,94 ccm Harn entsprachen.

Es wurden im I. Versuche 8,1, im II. 8,2 der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel 8,15 ccm, es enthielten 4,94 ccm Harn 0,028525 g Stickstoff als Harnstoff.

Demnach waren in 5 ccm Harn: 0,02909 g Stickstoff als Harnstoff enthalten
100 „ „ 0,5818 g „ = 1,24679 g Harnstoff
1450 „ „ 8,3779 g „ = 17,95388 g „

Je 25 ccm des gleichen Filtrates wurden der Gesammt-N-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen; wir fanden, dass im I. 9, im II. Versuche 9,2 ccm der vorgelegten Säure verschwanden, es enthielten demnach 4,94 ccm Harn im Filtrate II 0,03185 g Stickstoff.

Es waren demnach im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,03248 g Stickstoff
100 „ „ 0,6496 g „
1440 „ „ 9,35424 g „ enthalten.

Vom Gesammtstickstoff des Harns bestanden 83,95 pCt. aus Harnstoff, der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff bestand zu 89,56 pCt. aus Harnstoff.



Falls die Analysen mit der nöthigen Genauheit ausgeführt wurden, muss die Menge des in 5 ccm Harn gefundenen Gesammtstickstoffes gleich sein der Menge des Stickstoffes im Niederschlage + der Menge des Stickstoffes im Filtrat II, addiren wir die letzten zwei Zahlen 0,0021 + 0,03248, so wird der Werth 0,03458 erhalten, also eine Differenz von 0,00007, somit eine hinreichende Uebereinstimmung.

Die Vertheilung des Stickstoffes in 100 ccm Harn zeigen folgende Zahlen:

Es waren enthalten:

im Niederschlag-Stickstoff	0,0420 g
im Harnstoff-Stickstoff	0,5818 g
Rest des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes (0,6496—0,5818) wohl auf Amidosäuren zu beziehen	0,0678 g

Es bestanden demnach von dem Gesammtstickstoff (Menge 0,693 g), welche in 100 ccm Harn entleert wurde:

aus Niederschlag d. h. Eiweiss + Harnsäuregruppe-Stickstoff	6,0606 pCt.
aus Harnstoffstickstoff	83,95382 „
aus Amidosäure-Stickstoff	9,78334 „

damnach 99,79796 pCt. und nur von 0,20200 pCt. lässt es sich nicht angeben, in welchem Theile es enthalten war.

5. Versuch vom 16.—17. Dec. 1901.

Menge des Harns: 1730, Dichte 1,013 (Urometer), 1,01197 bei 20° (Pyknometer).

Gefrierpunkt: — 1,07: Eiweissgehalt 0,133 pCt.

Es werden je 5 ccm Harn die Gesammtstickstoffbestimmung nach Kjeldahl unterworfen; in beiden Versuchen werden von den vorgelegten 30 ccm Säure 21 ccm wiedergefunden, 9 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure dabei verbraucht.

Es enthielten demnach:		
5 ccm Harn	0,0315 g	Stickstoff
100 „ „	0,6300 g	„
1730 „ „	10,8990 g	„

Vorversuche ergaben, dass aus 5 ccm Harn durch 15 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure die gesammte fällbare Substanz ausgefällt wurde. Es wurden je 5 ccm mit 15 ccm des Reagens versetzt, abfiltrirt, der Niederschlag mit verdünnter Schwefelsäure chlorfrei gewaschen und dann der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl unterworfen.

Im I. Versuche wurden 0,5, im II. 0,3 ccm des vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht, im Mittel demnach 0,4 ccm.

Es waren demnach im Niederschlage von:

5 ccm Harn	0,0014 g	Stickstoff
100 „ „	0,0280 g	„
1730 „ „	0,4844 g	„

enthalten.

50 ccm Harn wurden mit 150 ccm des Reagens versetzt, abfiltrirt, das Volumen des Filtrates betrug 185 ccm, welche 46,25 ccm Harn entsprach, nach Kalkzusatz be-

trug das Volumen 190 ccm, welche desgleichen 46,25 ccm Harn entsprach. Je 20 ccm dieses Filtrates wurden zur Harnstoffbestimmung nach Schöndorff verwendet. Diese 20 ccm entsprachen 4.8684 ccm Harn. Es wurden im I. Versuche 6,8, im II. 6,5, im Mittel also 6,65 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthielten demnach 4,8684 ccm Harn 0,023275 g Stickstoff.

Es waren demnach in:

5 ccm Harn	0,02390 g	Stickstoff als Harnstoff	=	0,24354 g	Harnstoff
100 „ „	0,4780 g	„ „ „	=	1,0244 g	„
1730 „ „	8,26940 g	„ „ „	=	17,721324 g	„

enthalten.

Je 20 ccm des gleichen Filtrates, entsprechend 4,8684 ccm Harn, wurden dem Kjeldahlverfahren unterworfen. Im I. Versuche wurden 7,5, im II. 7,3 ccm, im Mittel also 7,4 ccm Säure verbraucht. Es enthalten demnach 4,8684 ccm Harn 0,02590 g Stickstoff.

Im Filtrate II. waren enthalten in:

5 ccm Harn	0,0266 g	Stickstoff
100 „ „	0,5320 g	„
1730 „ „	9,2036 g	„

Vom Gesammtstickstoff des Harnes bestanden 75,87391 pCt. aus Harnstoff, der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickssoff bestand zu 89,85 pCt. aus Harnstoff.

Die Menge des in 5 ccm Harn gefundenen Stickstoffes betrug 0,0315, im Niederschlag von 5 ccm waren 0,0014 g, im Filtrate II entsprechend 5 ccm Harn 0,0266 g enthalten. Es ergiebt sich demnach eine Differenz von — 0,0035 g zwischen dem Niederschlag + Filtrat II-N und dem Gesammt-N.

Die Vertheilung des Stickstoffes in 100 ccm Harn zeigen folgende Zahlen: von dem Gesammt-Stickstoff per 0,6300 g waren 0,028 g Niederschlag-N, 0,4780 g Harnstoff-N und der Rest des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes (0,5320—0,4780) = 0,0540 g ist auf die Anwesenheit von Amidosäuren zu beziehen.

Es bestanden demnach von dem Gesammtstickstoff (Menge: 0,6300 g), welche in 100 ccm enthalten waren:

aus Niederschlag- d. h. Eiweiss-Purinkörper-Ammoniak-Stickstoff etc.	4,4444	pCt.
aus Harnstoffstickstoff	75,87391	„
aus Amidosäuren-Stickstoff	8,57142	„

demnach 88,88887 pCt. von 11,11113 pCt. lässt sich nicht angeben, in welchem Theile des Harns er enthalten war. Ich bemerke, dass möglicher Weise der relativ grosse Verlust von 11 pCt. Stickstoff seine Erklärung findet in einem Fehler, welcher bei Bestimmung des Niederschlagsstickstoffs gemacht wurde, was insbesondere aus dem Vergleiche mit den im Versuche 4 erhaltenen Zahlen für den Niederschlags-N erhellt.

In dieser Beobachtung ist im Gegensatz zum 1. Falle die Ausscheidung des Harnstoffes in der 24 stündigen Harnmenge eine relativ grosse, sie schwankte zwischen 17,72—17,95 g.



Was die Vertheilung des Stickstoffes betrifft, ergaben sich folgende Zahlen:

	Niederschlag-stickstoff:	Harnstoffstick-stoff:	Amidosäuren-Stickstoff:
10.—11. Dec.	6,06 pCt.	83,95 pCt.	9,78 pCt.
16.—17. „	4,44 „	75,87 „	8,57 „

Bemerkenswerth ist hier noch, dass im Gegensatze zum I. Fall der Harnstoff mit einer weit höheren Procentzahl an der Gesammtausscheidung sich betheiligt, die Amidosäuren dagegen niedrigere Werthe zeigen, desgleichen der Niederschlagstickstoff, welcher letzterer Umstand in dem geringeren Eiweissgehalt des Harns seine Erklärung findet. Die absoluten Werthe sowohl für den Niederschlag- als Amidosäuren-Stickstoff sind natürlich höher und betrugen letztere in der Tagesmenge 0,93 bis 0,98 g.

Fall III.

Versuch 6 (26.—27. Dez.). In dieser Beobachtung handelte es sich um einen leichten Fall von Nephritis, offenbar eine chronische Form, jedoch wenig ausgebreitet.

Menge des Harns: 1870 ccm, Dichte 1,013, mittels des Piknometers 1,015136 bei 21° C., Gefrierpunkt — 1,35° C. Der Eiweissgehalt in 100 ccm Harn wurde bestimmt durch Fällung des Eiweisses durch Kochen bei Essigsäurezusatz, und Bestimmung des N-Gehaltes des chlorfreien Niederschlages nach Kjeldahl. Es wurden im I. Versuche 1,1, im II. 1,3, im Mittel 1,2 ccm der vorgelegten Säure verbraucht; es enthielten demnach 100 ccm Harn 0,0042 g Eiweissstickstoff, gleich 0,02625 pCt. Eiweiss.

Je 5 ccm Harn wurden der Gesammtstickstoffbestimmung nach Kjeldahl unterworfen. Es wurden in beiden Versuchen je 10,9 ccm der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthielten 5 ccm Harn 0,03815 g Stickstoff,
100 „ „ 0,763 g „
1870 „ „ 14,2681 g „

Je 5 ccm Harn wurden mit 15 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure vermengt. Durch diese Mengen wurden aus 5 ccm Harn die gesammte fällbare Substanz durch Phosphorwolframsäure gefällt. Wir finden, dass im I. Versuche 0,4, im II. 0,3, im Mittel 0,35 ccm der vorgelegten Säure verbraucht werden.

Es sind demnach im Niederschlage von 5 ccm Harn 0,001225 g Stickstoff,
„ 100 „ „ 0,0245 g „
„ 1870 „ „ 0,45815 g „
enthalten.

Je 50 ccm Harn werden mit 150 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt, das Volumen des Filtrates beträgt 195 ccm, nach Kalkzusatz 200 ccm. Es entsprechen demnach 20 ccm des Filtrates 4,875 ccm Harn. Wir finden, dass von je 20 ccm Filtrat (nach Schöndorff verarbeitet) im I. Versuche 8,8, im II. Versuche 9,0, im Mittel 8,9 ccm der vorgelegten Säure verbraucht worden. Es enthielten demnach 4,875 ccm Harn 0,03115 g Stickstoff.



In 5 ccm Harn waren demnach 0,03194 g Harnstickstoff,
„ 100 „ „ „ „ 0,6388 g „ = 1,3689 Harnstoff,
„ 1870 „ „ „ „ 11,9455 g „ = 25,5993 „
enthalten.

Je 20 ccm des Filtrates werden der N-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen. Dieselben entsprechen 4,875 ccm Harn; es wurden in beiden Versuchen 9,9 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. 4,8750 ccm Harn enthielten 0,03465 g Stickstoff.

Im Filtrate II von 5 ccm Harn waren demnach enthalten 0,03553 g Stickstoff,
„ 100 „ „ „ „ „ 0,7106 g „
„ 1870 „ „ „ „ „ 13,28635 g „

Vom Gesammtstickstoffe des Harnes bestanden aus Harnstoff 83,7221 pCt., von dem durch Phosphorwolframsäure fällbaren Stickstoff 89,8958 pCt. aus Harnstoff. Die Menge des in 5 ccm gefundenen Stickstoffes betrug 0,03815, im Niederschlage von 5 ccm 0,001225, im Filtrate II, entsprechend 5 ccm, 0,03553 g. Es ergiebt sich demnach eine Differenz von 0,001395 g zwischen dem Gehalt des Niederschlages + Filtrat II an N und dem Gesammt-N-Gehalt. Die Vertheilung des Stickstoffes in 100 ccm Harn zeigt folgende Zahlen: von dem Gesammt-Stickstoff per 0,763 g waren 0,0245 g Niederschlag-N, wovon auf das Eiweiss-N 0,0042 g entfallen. 0,6388 g sind Harnstoff-Stickstoff und der Rest des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffs (0,7106—0,6388) = 0,0718 g ist auf die vorhandenen Amidosäuren zu beziehen.

Es bestanden demnach von der Gesammtstickstoffmenge per 0,763 in 100 ccm Harn

aus Eiweissstickstoff	0,5504	pCt.
„ Harnsäure-Ammoniak-Xanthinbasenstickstoff	2,6605	„
„ Harnstoffstickstoff	83,7221	„
„ Amidosäuren-Stickstoff	9,4102	„

demnach 96,3432 pCt. Von 3,6568 pCt. lässt sich nicht bestimmen, in welchem Antheile des Stickstoffes selbe enthalten waren.

Vorläufig habe ich zu dieser Beobachtung zu bemerken, dass sie mit den Resultaten, welche wir in Fall II erhalten haben, in guter Uebereinstimmung steht; auch hier grosse Werthe für die Harnstoffausscheidung, 25,60 g, relativ grosse Werthe für die Amidosäuren, 1,34 g. 83,7 pCt. des Gesammtstickstoffes bestehen aus Harnstoff.

Fall IV.

Versuch 7 vom 22.—23. Jan. 1902. Tuberculose der Lungen, Amyloidniere. Die Menge des Harns betrug 330 ccm, die Dichte 1,025, Eiweissgehalt, aus dem Stickstoffgehalt des gefällten Eiweisses bestimmt, betrug 0,1015 pCt. Stickstoffeiweiss = 0,634375 g Eiweiss = 0,6344 g Eiweiss.



Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahlverfahren unterworfen. Im I. Versuche werden 19,7, im II. 20 ccm der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel 19,85 ccm.

Es enthielten demnach 5 ccm Harn 0,069475 g Stickstoff,
100 „ „ 1,3895 g „
330 „ „ 4,58535 g „

22 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure fällen aus 5 ccm Harn die gesammte Substanz aus, wie entsprechende Vorversuche ergaben. Der Niederschlag von je 5 ccm wird chlorfrei gewaschen und dann dem Kjeldahlverfahren unterworfen; im I. Versuche werden von den 30 ccm Normalschwefelsäure, welche vorgelegt wurde, 5 ccm, im II. 4,8 ccm, im Mittel also 4,9 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn sind 0,01715 g Stickstoff,
„ 100 „ „ „ 0,3430 g „
„ 300 „ „ „ 1,1319 g „ enthalten.

Es werden weiter 50 ccm mit 220 ccm des Reagens versetzt und nach 24 Stunden abfiltrirt. Es resultiren 220 ccm Filtrat, welche 40,7407 ccm Harn enthalten. Nach Zusatz von Kalkpulver beträgt das Volumen 225 ccm. Je 20 ccm dieses Filtrates, welches 3,6213 ccm Harn entspricht, werden dem Verfahren von Schöndorff unterworfen. Eine Bestimmung geht verloren, in der zweiten Bestimmung werden von den vorgesetzten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 9,5 ccm wiedergefunden und 10,5 ccm verbraucht. Es enthielten demnach 3,6213 ccm Harn 0,03675 g Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,05074 g Harnstickstoff,
„ 100 „ „ „ 1,0148 g „ = 2,1747164 g Harnstoff
„ 330 „ „ „ 3,34884 g „ = 7,7656412 g „ enthalten.

Je 20 ccm des gleichen Filtrates wurden dem Verfahren von Kjeldahl unterworfen; in beiden Versuchen wurden 14 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthielten 3,6213 ccm Harn 0,0385 g Stickstoff.

Es waren demnach im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,05315 g Stickstoff,
„ 100 „ „ 1,063 g „
„ 330 „ „ 3,5079 g „ enthalten.

Von dem Gesammtstickstoff des Harns bestanden 73,03 pCt. aus Harnstoff, von den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen 95,46 pCt.

Bezüglich der Vertheilung des Stickstoffes hat sich ergeben, dass von der in 100 ccm enthaltenen Menge per 1,3895 g, im Niederschlag 0,343 g — und zwar entfielen davon auf Ammoniak, die Purinkörper etc. 0,2415 g und auf das Eiweiss (siehe oben) 0,1015 g — als Harnstoff 1,0148 enthalten war, und der Rest 0,0482 (1,008—1,063) bestand aus Amidosäuren.

Gesammtstickstoff in 5 ccm waren 0,069475 g, im Niederschlag (0,01715) + Filtrat (0,05315) = 0,07030 g, daher die Differenz 0,000825 g.

Es bestanden demnach von der Gesammtmenge des Stickstoffes, per 1,3895 in 100 ccm Harn:

aus Eiweissstickstoff	7,30478 pCt.	} = 24,68513 Niederschlag-N.
„ Purinkörper-Ammoniakstickstoff	17,38035 „	
„ Harnstoffstickstoff	73,03346 „	
„ Amidosäurenstickstoff	3,39683 „	



In dieser Beobachtung wurde 1,11542 pCt. N zu viel gefunden, was durch die unvermeidlichen Fehler wohl bedingt ist. Die Beobachtung ist bemerkenswerth durch den geringen Procentgehalt des Harns an Amidosäurenstickstoff und durch den hohen Gehalt an Purinkörper-Ammoniakstickstoff, welchen es zeigt.

Fall V.

Versuch 8 vom 28. Jan. 1902. Chronische Nephritis, geringe Eiweissausscheidung, wenig Formelemente. Circa 30jähriger Beamter.

Menge 1523 ccm, Dichte 1,020, Eiweissgehalt nach Brandberg 0,121 pCt.

Von der vorgelegten $^1/_4$ Normalsäure per 30 ccm werden 12,6 ccm verbraucht. Der Controlversuch geht verloren.

Es werden in 5 ccm Harn 0,0441 g Stickstoff,
„ 100 „ „ 0,882 g „
„ 1523 „ „ 13,43286 g „ gefunden.

Durch 15 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure wird aus 5 ccm Harn die gesammte Substanz ausgefällt; der Niederschlag wird abfiltrirt, chlorfrei gewaschen. Wir finden, dass im I. Versuche 1,1, im II. 0,9, im Mittel 1 ccm, bei der Bestimmung nach Kjeldahl, der vorgelegten Säure verbraucht werden.

Im Niederschlage von 5 ccm Harn sind demnach enthalten 0,0035 g Stickstoff.
„ 100 „ „ „ „ „ 0,07 g „
„ 1523 „ „ „ „ „ 1,0661 g „

Es werden 50 ccm Harn mit 150 ccm Phosphorwolframsäure versetzt. Es resultiren 190 ccm Filtrat, welche 47,5 ccm Harn entsprechen; nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 200 ccm.

Je 20 ccm des Filtrates werden dem Verfahren nach Schöndorff, je 20 ccm der Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen. 20 ccm des Filtrates entsprechen 4,871794 ccm Harn.

Bei der Bestimmung nach Schöndorff wurden von den vorgelegten 20 ccm Säure 8,4 ccm verbraucht, die zweite Bestimmung war ungenau. Es enthielten demnach 4,871794 ccm Harn 0,02900 g Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,03017 g Stickstoff,
„ 100 „ „ „ 0,6034 g „ = 1,2930862 g Harnstoff,
„ 1523 „ „ „ 9,1897820 g „ = 19,693702826 g „ enthalten.

In 20 ccm vom Filtrate II, entsprechend 4,871794 ccm Harn, nach Kjeldahl untersucht, waren enthalten 0,03430 g Stickstoff, da in beiden Versuchen von der vorgelegten $^1/_4$ Normalsäure 9,8 ccm verbraucht wurden.

Es enthielten demnach 5 ccm Harn im Filtrate II 0,03522 g Stickstoff,
100 ,, ,, ,, ,, 0,70440 g ,,
1523 ,, ,, ,, ,, 10,728012 g ,,

85,6615 pCt. der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanz, 68,4126 pCt. des gesammten Stickstoffes bestanden aus Harnstoff. In Bezug auf die Vertheilung des Stickstoffes ergab sich Folgendes: Von der in 100 ccm Harn enthaltenen Menge Stickstoff per 0,882 g bestand aus dem Niederschlagstickstoff 0,07 g, aus dem Harnstoffstickstoff 0,6034 g und aus dem Amidosäurenstickstoff 0,1010 g.



Der Gesammtstickstoff in 5 ccm Harn beträgt 0,0441 g, im Niederschlag 0,0035 + Filtrat II 0,03522 gleich 0,03872 g; daher die Differenz — 0,00538 g.

Es bestanden demnach von der Gesammtmenge des Stickstoffes per 0,0441 g in 5 ccm

aus	Niederschlagstickstoff . . .	7,9365 pCt.,
„	Harnstoffstickstoff	68,4126 „
„	Amidosäurenstickstoff . . .	11,4512 „

12,2 pCt. gingen in dieser Beobachtung verloren, also weit über die gewöhnlichen Fehlergrenzen.

In dieser Beobachtung ist gegenüber Fall I auch die Harnstoffausscheidung in den absoluten Zahlen hoch, 19,69 g. An der Gesammtstickstoffausscheidung ist der Harnstoff mit 68,4 pCt. betheiligt. Der Antheil der Amidosäuren an der Stickstoffausscheidung zeigt analoge Werthe wie im Falle I; die absolute Zahl für die Amidosäurenmenge ist relativ hoch, 1,54 g in der Tagesmenge Harn, wenigstens den voranstehenden Zahlen gegenüber.

Fall VI.

9. Versuch vom 14. bis 15. Nov. 1902. Diagnose: Chronische Nephritis, Urämie, Harnmenge 290 ccm, Dichte 1,010, Gefrierpunkt — 0,68. Die Bestimmung des Eiweisses nach Brandberg ergiebt 0,266 pCt. Eiweiss. Die Bestimmung des Eiweisses durch Fällung mit Essigsäure (Siehe S. 2) und Verwendung des Kjeldahl-Verfahrens ergab, dass von dem Niederschlag von 50 ccm Harn im I. Versuche 6, im II. 5,9 ccm, demnach im Mittel 5,95 ccm von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure verbraucht wurden.

50 ccm Harn enthielten demnach 0,020825 g Eiweissstickstoff,
5 „ „ „ „ 0,0020825 g „

In 100 ccm Harn waren 0,041650 g Eiweissstickstoff enthalten, demnach enthielt der Harn, wenn wir die erhaltene Zahl mit dem Factor 6,25 multipliciren, 0,219 g Eiweiss.

Je 5 ccm Harn, dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen, neutralisirten von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure je 7,9 ccm.

5 ccm Harn enthielten demnach 0,02765 g Stickstoff,
100 „ „ „ „ 0,5530 g „
290 „ „ „ „ 1,6037 g „

15 ccm Reagens fällte aus 5 ccm Harn die gesammte durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanz.

Der Niederschlag von je 5 ccm Harn, in gewöhnlicher Weise verarbeitet, neutralisirte je 1,1 ccm von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn waren 0,00385 g Stickstoff
100 „ „ „ 0,0770 g „
290 „ „ „ 0,2233 g „

enthalten, davon entfielen in 5 ccm Harn (Siehe oben) auf den Eiweissstickstoff



0,0020825 g und der Rest per 0,0017675 g auf die übrigen durch Phosphorwolframsäure fällbaren Körper.

50 ccm Harn wurden mit 150 ccm des Reagenz versetzt. Das Volumen des I. Filtrates betrug 180, nach Kalkzusatz 185 ccm. Filtrat II enthielt 45 ccm Harn; je 20 ccm dieses Filtrates wurden dem Verfahren nach Schöndorff, je 20 ccm dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. 20 ccm Filtrates entsprachen 4,8648 ccm Harn.

Bei dem Verfahren nach Schöndorff wurde gefunden, dass in beiden Versuchen von 20 ccm Filtrat = 4,8648 ccm Harn 5,7 ccm der vorgelegten Säure 20 ccm verbraucht wurden.

4,8648 ccm Harn enthielten 0,01995 g Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,0205 g Harnstoffstickstoff
„ 100 „ „ „ 0,410 g „ = 0,87863 g Harnstoff
„ 290 „ „ „ 1,1890 g „ = 2,5480 g „
enthalten.

Bei dem Verfahren nach Kjeldahl wurde in beiden Versuchen in 20 ccm Filtrat = 4,8648 ccm Harn 6,2 ccm der vorgelegten Säure (20 ccm) verbraucht.

4,8648 ccm Harn enthielten im Filtrate II 0,02170 g Stickstoff.

Im Filtrate II von 5 ccm Harn sind 0,0223
„ „ „ „ 100 „ „ „ 0,4460
„ „ „ „ 290 „ „ „ 1,2934 g Stickstoff enthalten.

91,9282 pCt. des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes, 74,1410 pCt. des Gesammtstickstoffes bestehen aus Harnstoff. Von dem in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 0,5530 entfallen auf den Eiweissstickstoff 0,04165 g, auf den Purinkörper - Ammoniakstickstoff etc. 0,035350 g, die gesammte Menge des Niederschlagstickstoffes in 100 ccm Harn beträgt 0,077 g, auf den Harnstoffstickstoff entfallen 0,410, auf den Amidosäurenstickstoff 0,036 g.

In 5 ccm Harn waren 0,02765 g Stickstoff, im Niederschlag von 5 ccm Harn 0,00385, im Filtrat von 5 ccm 0,0223 g = 0,02615 g Stickstoff enthalten, die Differenz betrug daher — 0,0015 g.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,02765 g Stickstoff in 5 ccm

aus Niederschlagstickstoff . . . 13,9240 pCt.
davon entfielen auf das Eiweiss 6,3923 „
auf die übrigen durch Phosphorwolframsäure fällbaren stickstoffhaltigen Körper . . . . 7,5316 „ } = 13,9240 pCt.
„ Harnstoffstickstoff . . . . 74,1410 „
„ Amidosäurenstickstoff . . . . 6,5099 „

demnach 94,5749 pCt. und 5,4251 pCt. zeigen die Fehlergrenzen des Versuches an, da, wie die Beobachtung lehrt, hier die einzelnen Versuche untereinander absolut stimmende Zahlen ergaben.

In diesem Falle ist bemerkenswerth die geringe Gesammtstickstoffausscheidung sowohl in Procenten (0,55 pCt.) als absolut 1,6, weiter die so ungemein geringe Harnstoffausscheidung 0,88 pCt., 2,55 g absolut. Was die Vertheilung des Stickstoffes betrifft, so zeigen sowohl der

Amidosäuren- (6,51 pCt.) als der Purinkörper-Ammoniakstickstoff 7,5 pCt. geringe Werthe, der für die Harnstoffausscheidung in Procenten (74,14 pCt.) ist hoch.

Fall VII.

10. Versuch vom 15. bis 16. Nov. Linksseitige Hydronephrose. Harnmenge 1036, Dichte 1,020, Gefrierpunkt — 1,59.

Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahl-Verfahren unterworden, von vorgelegten 30 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure werden im I. Versuche 15,8, im II. 16,1 ccm verbraucht, im Mittel 15,95 ccm.

Es enthalten 5 ccm Harn 0,055825 g Stickstoff
100 „ „ 1,11650 g „
1036 „ „ 11,56694 g „

5 ccm Harn brauchen 20 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure, um alle durch dieses Reagenz fällbare Substanz aus 5 ccm Harn zu entfernen.

Der Niederschlag von je 5 ccm Harn, in gewöhnlicher Weise verarbeitet, verbraucht in einem Versuche 1,3 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure, der 2. Versuch geht verloren.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn sind 0,00425
100 „ „ „ 0,085500
1036 „ „ „ 0,8806 g Stickstoff enthalten.

50 ccm Harn werden mit 250 ccm des Reagenz gefällt, das Volumen des Filtrates beträgt 230, nach Kalkzusatz 235 ccm; es waren im Filtrate 46 ccm Harn enthalten. Je 20 ccm dieses Filtrates werden der Harnstoffbestimmung nach Schöndorff, je 20 ccm der Kjeldahl-Bestimmung unterworfen. 20 ccm Filtrat entsprechen 3,9148 ccm Harn.

Beim Vorgehen nach Schöndorff wurden von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure 8,8 ccm verbraucht, der Controlversuch verunglückte.

3,9148 ccm Harn enthielten 8,03080 g Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,0393 g Harnstoffstickstoff
100 „ „ „ 0,7860 g „ = 1,684398 Harnstoff
1036 „ „ „ 8,1429 g „ = 17,4502367 „
enthalten.

Das Vorgehen von Kjeldahl wurde mit je 20 ccm, also 2mal ausgeführt; im I. Versuche wurden 10,9, im II. 11,1 ccm von der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel also 11 ccm.

Es enthielten 20 ccm Filtrat, welche 3,9148 ccm Harn entsprechen, 0,0385 g Stickstoff.

Im Filtrat II von 5 ccm Harn waren 0,0491 g Stickstoff
„ „ „ „ 100 „ „ „ 0,9820 g „
„ „ „ „ 1036 „ „ „ 10,17352 g „ enthalten.

80,04073 pCt. von dem durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff, 70,39856 pCt. vom Gesammtstickstoff bestehen aus Harnstoff. Von dem in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 1,11650 g entfallen auf den Niederschlagstickstoff 0,0857, auf den Harnstickstoff 0,7860, auf den Amidosäuren-Stickstoff 0,1960 g.

In 5 ccm Harn waren 0,055825 g Stickstoff, in 5 ccm Niederschlag 0,00425 g, im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,0491 g = 0,05335 g, enthalten, die Differenz betrug daher — 0,002475.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,0558 in 5 ccm Harn
aus Niederschlagstickstoff . . . 7,61307 pCt.
„ Harnstoffstickstoff . . . . 70,39856 „
„ Amidosäuren-Stickstoff . . 17,55485 „
demnach 95,5196 pCt. und 4,4804 pCt. zeigen die Fehlergrenzen.

Tabelle 1.

No. des Versuches	Fall	Diagnose	Harnmenge in 24h ccm	Dichte des Harns	Gefrierpunkt	Gesammtmenge des Stickstoffes in			Niederschlag-Stickstoff in		
						5 ccm	100 ccm	Tages-menge	5 ccm	100 ccm	der Tages-menge
1	I	Chron. Nephritis mit Uebergang in Schrumpfniere.	1700	1,00816 (Pyknometer) 1,009 (Urometer)	— 0,56	0,0158	0,3150	5,3550	—	—	—
2	I	do.	1375	1,010 (Urometer)	—	0,0166	0,3325	4,5709	—	—	—
3	I	do.	1033	1,010 (Urometer)	—	0,0133	0,2660	2,7478	0,0053	0,1050	1,08
4	II	Acute Nephritis.	1440	1,01323 (Pyknometer) 1,015 (Urometer)	— 1,09	0,0347	0,6930	9,9792	0,0021	0,0420	0,60
5	II	do.	1730	1,01197 (Pyknometer) 1,013 (Urometer)	— 1,07	0,0315	0,6300	10,8990	0,0014	0,0280	0,48
6	III	Chron. Nephritis, leichte Form.	1870	1,015136 (Pyknometer) 1,013 (Urometer)	— 1,35	0,0382	0,7630	14,2681	0,0012	0,0245	0,45
7	IV	Amyloidniere.	330	1,025 (Urometer)	—	0,0695	1,3895	4,5854	0,0172	0,3430	1,13
8	V	Chron. Nephritis. Geringe Eiweissabscheidung.	1523	1,020 (Urometer)	—	0,0441	0,882	13,4329	0,0035	0,0700	1,06
9	VI	Chron. Nephritis. Uraemie.	290	1,010 (Urometer)	— 0,68	0,0277	0,5530	1,6037	0,0039	0,0770	0,22
10	VII	Linksseitige Hydronephrose.	1036	1,020 (Urometer)	— 0,51	0,0558	1,1165	11,5669	0,0043	0,0855	0,88

Die Amidosäuren betheiligen sich mit 6,51—17,55 pCt. an der Gesammtstickstoffausscheidung, wenn wir von Fall IV (Amyloidniere) absehen, wo einem hohen Procentsatze des Purinkörper-Ammoniakausscheidung ein sehr geringer Procentsatz (3,4 pCt.) des Amidosäuren-Stickstoffes gegenübersteht; der Harnstoff beträgt 47,37—83,72 pCt. des Gesammtstickstoffes, wobei bemerkt werden muss, dass die Zahl 47,37 pCt. nur durch den hohen Stickstoffgehalt des Niederschlages, welcher durch den hohen Eiweissgehalt des Harns in Beobachtung 3 bedingt wurde, seine Erklärung findet. Die Componente des Stickstoffes,

Es sei mir gestattet, die erhaltenenen Resultate in diesen 7 Fällen von Nierenaffectionen mit 10 Versuchen tabellarisch zusammenzustellen.

Man ersieht aus diesen Beobachtungen, dass ich mich zunächst bemüht habe, möglichst verschiedene Nierenaffectionen zu untersuchen.

Ueber die Vertheilung des Stickstoffes ergab sich Folgendes:

Tabelle 1.

Harnstoff-Stickstoff in			Harnstoff in		Gesammtmenge des nicht fällbaren Stickstoffes in			Gesammtmenge des Amidosäuren-Stickstoffes in			Von den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff besteht in Procenten aus Harnstoff	Von dem Gesammtstickstoff beträgt in Procenten der			
5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge		Niederschlag-Stickstoff	davon in Eiweiss	Harnstoff-stickstoff	Amidosäuren-Stickstoff
.0095	0.1890	3.2131	0,4050	6,8856	0,0116	0,2311	3,9275	0,0021	0,0421	0,7157	81,81	—	—	60.00	12,70
.0085	0.1692	2.3265	0,3626	4.9857	0,0097	0,1944	2,6730	0,0013	0.0252	0,3465	87,04	—	—	50,89	12,99
.0063	0.1260	1,3016	0.2700	2,7883	0,0081	0.1610	1,6631	0,0018	0,0350	0,3616	78,26	39,47	—	47,37	13,16
.0291	0.5818	8,3779	1,2468	17,9539	0,0325	0,6496	9,3542	0,0034	0,0678	0.9763	89,56	6,06	—	83,95	9,78
.0239	0.4780	8,2694	1,0244	17,7213	0,0266	0,5320	9.2036	0,0027	0,0540	0.9342	89,85	4,44	—	75,87	8,57
.0319	0.6388	11,9455	1.3689	25,5993	0,0355	0,7106	13.2864	0,0036	0.0718	1,3427	89,89	3.21	0,55	83,72	9,41
.0507	1.0148	3.3488	2,1747	7,7656	0,0532	1,0630	3.5079	0,0026	0,0482	0,1591	95,46	24,69	7.30	73,03	3,40
.0302	0.6034	9,1898	1,2931	19,6937	0,0352	0,7044	10,7280	0.0051	0,1010	0,5382	85,66	7,94	—	68,41	11,45
.0205	0,4100	1,1890	0.8786	2.5480	0,0223	0.4460	1.2934	0,0013	0,0360	0,1044	91,93	13,92	6,39	74,14	6,51
.0393	0,7860	8,1429	1,6844	17,4502	0,0491	0,9820	10,1735	0,0098	0.1960	2,0306	80,04	7,61	—	70.40	17,55

welche dem Purinkörper-Ammoniakstickstoff entspricht — wir sehen von Beobachtung 3 aus den auf S. 20 erwähnten Gründen ab — schwankt zwischen 3,21—17,4 pCt. Von dem durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff bestanden zwischen 78,26—95,46 pCt. aus Harnstoff. Was die absoluten Werthe für den ausgeschiedenen Harnstoff betrifft in der Tagesmenge Harn, so zeigt er je nach der Natur der Nierenaffection zwischen 2,55—25,60 g schwankende Werthe. Diesen Werthen parallel laufende Werthe zeigen auch die absoluten Zahlen für die Amidosäurenstickstoffausscheidung (0,1—2,0 g in der Tagesmenge); es



zeigt sich also, dass Fall VI, welcher die geringste Ausscheidung von Harnstoff (2,55 g) aufweist, auch die geringste Zahl für die Ausscheidung der Amidosäuren zeigt [0,10 g][1]).

Die Resultate waren demnach ungemein verschieden; nur das eine lässt sich aus Fall I und IV und wohl auch aus Fall XX (siehe S. 48) aussagen, dass bei schweren Nierenaffectionen die Harnstoffausscheidung absinkt, ohne dass an dessen Stelle andere Componenten des Harnstickstoffes, als die Purinkörper, Amidosäuren etc., in vermehrter Menge auftreten würden.

Sonst sind aber bei den verschiedenen Formen von Nephritis die erhaltenen Resultate sehr verschieden[2]) und darin scheint mir das interessante Moment dieser Untersuchungsreihe zu liegen, da die Fortsetzung dieser von mir hier aufgeführten Studien zu einer Differenzirung der verschiedenen Formen der Nephritis nach den functionellen Störungen des Stoffwechsels, zu denen sie Veranlassung geben, führen wird. Man wird Nephritisformen mit und ohne Harnstoffretention,[3]) ferner Nierenaffectionen mit vermehrter Purinkörper-Ammoniak-Ausscheidung (Fall IV, Amyloidniere, Werth für die Purinkörper 17,4 pCt. des Gesammtstickstoffes, sonst in allen Beobachtungen viel geringer [3,21—13,92 pCt.]) unterscheiden lernen von solchen ohne eine derartige Vermehrung. Ohne den weiteren hier niedergelegten Beobachtungen vorgreifen zu wollen, will ich noch hervorheben, dass es scheint, dass Nierenaffectionen nicht zu jenen Processen gehören, welche zu einer wesentlichen Aenderung der Ausscheidung des Harnstickstoffes führen in dem Sinne, dass an die Stelle des das Hauptproduct des Stickstoffs bildenden Harnstoff andere stickstoffhältige Körper in vermehrter Menge treten, im Gegensatz zu anderen Krankheitsprocessen, deren wir noch zu gedenken haben werden. Alle Nierenaffectionen scheinen jedoch im Wesentlichen nur unter dem Zeichen der mehr oder minder grossen Harnstoffretention zu stehen.

II. Leberaffectionen.

Ich bemerke zunächst, dass ich zwei ganz typische Fälle, welche das so bekannte Bild der hypertrophischen Lebercirrhose zeigten, untersuchte.

1) Zu dieser Versuchsreihe noch folgende Bemerkung: die Versuchsfehler, d. h. + oder — an Stickstoff, wenn angenommen wird, dass die in 100 respective 5 ccm Harn enthaltene Stickstoffmenge 100 g beträgt, betragen 0,000—12 pCt.; da in Wirklichkeit in 100 ccm nicht mehr als 1,38, in 5 ccm Harn nicht mehr als 0,07 g Stickstoff ausgeschieden wurde, so beziehen auch die grössten Stickstoffverluste wie 12 pCt. in gewiss nicht tadellosen Versuchen sich auf die I. respective II. Decimale.

2) In Fall I Beobachtung 3 ist der hohe Werth für den Niederschlagstickstoff durch den hohen Gehalt des Harns an Eiweiss bedingt, wie ich bereits oben bemerkt habe.

3) Vergleiche die Resultate von Gumlich l. c. S. 33.



Fall VIII.

11. Versuch vom 3.—4. Febr. hypertrophische Lebercirrhose. Harnmenge 630 ccm, Dichte 1,026, Reaction des Harns sauer.

Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen, eine Bestimmung geht verloren; von 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure, welche vorgelegt wurde, wurden 10,9 ccm wieder gefunden und 19,1 ccm zur Neutralisation des Ammoniaks verbraucht. Eine Bestimmug geht verloren.

Es enthalten demnach 5 ccm Harn 0,06685 g Stickstoff
100 „ „ 1,33700 g „
630 „ „ 8,42310 g „

5 ccm Harn brauchen zur vollständigen Fällung 24 ccm des Reagens.

Der Niederschlag von je 5 ccm in gewöhnlicher Weise verarbeitet, neutralisirt im I. Versuche von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 1,3, im II. 1,5 ccm im Mittel also 1,4 ccm.

Es enthielt der Niederschlag von 5 ccm Harn 0,0049 g Stickstoff
100 „ „ 0,0980 g „
630 „ „ 0,6174 g „

50 cm Harn werden mit 240 ccm des Reagens versetzt. Das Volumen des I. Filtrates beträgt 260 nach Kalkzusatz 265 ccm; im Filtrate II waren 44,8275 ccm Harn enthalten. Je 20 ccm dieses Filtrates, welche 3,3832 ccm Harn entsprachen, wurden dem Verfahren nach Schöndorff, je 20 ccm dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen.

Im ersten Falle wurden im I. Versuche von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 7,4, im II. 7,0 im Mittel 7,2 ccm Säure zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht. 3,3832 ccm Harn enthielten demnach 0,03520 g Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,03724 g Harnstoffstickstoff
100 „ „ „ 0,74480 g „ = 1,5961064 g Harnstoff
630 „ „ „ 4,69224 g „ = 10,05547 g „
enthalten.

Bei dem Vorgehen nach Kjeldahl werden im I. Versuche von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 11,4, im II. 11,6, im Mittel 11,5 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthielten 20 ccm Filtrat II entsprechend 3,3832 ccm Harn 0,04025 g Stickstoff.

Im Filtrate II von 5 ccm Harn sind 0,05948 g Sticktoff
100 „ „ „ 1,1896 g „
630 „ „ „ 7,4944 g „ enthalten.

55,7247 pCt. des Gesammtstickstoffes 62,60508 pCt. durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes bestand aus Harnstoff.

Von dem in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 1,3370 g entfallen auf den Niederschlagsstickstoff: 0,0980 auf den Harnstoffstickstoff: 0,74480, auf den Amidosäure-Stickstoff: 0,4418 g.

In 5 ccm waren 0,06685 g Stickstoff, im Niederschlag von 5 ccm 0,0049, im Filtrate II entsprechend 5 ccm Harn waren 0,05949 g Stickstoff enthalten = 0,0638 g Stickstoff, dabei die Differenz — 0,00247 g.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,06685 g in 5 ccm Harn:
aus Niederschlagstickstoff 7,3298 pCt.
„ Harnstoffstickstoff . 55,7068 „
„ Amidosäurestickstoff 33,2445 „

demnach 96,2811 pCt. und 3,7189 pCt. zeigen in diesem Versuche die Fehler an, welche gemacht wurden.

Fall IX.

12. Versuch vom 14.—15. März, hypertrophische Lebercirrhose, Mann. Harnmenge 1845 ccm, Dichte 1,011.

Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen. Von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure werden übereinstimmend in beiden Versuchen 21,7 ccm wiedergefunden, 8,3 cm zur Neutralisation verbraucht.

Es enthalten demnach 5 ccm Harn 0,02905 g Stickstoff
100 „ „ 0,5810 g „
1845 „ „ 10,71945 g „

5 ccm bedürfen zur vollständigen Fällung 14 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure. Der Niederschlag von je 5 ccm in gewöhnlicher Weise verarbeitet, neutralisirte in beiden Versuchen von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 0,5 ccm; es werden je 19,5 wiedergefunden.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn waren 0,00175 g Stickstoff
„ „ „ 100 „ „ „ 0,03500 g „
„ „ „ 1845 „ „ „ 0,64575 g „
enthalten.

50 ccm Harn werden mit 140 ccm des Reagenzes versetzt. Das Volumen des Filtrates beträgt 170; nach Kalkpulverzusatz 180 cm, im Filtrat II waren 46,0521 ccm Harn enthalten. 20 ccm dieses Filtrates entsprechen demnach 5,1169 ccm Harn. Je 20 ccm werden dem Verfahren nach Schöndorff, je 20 ccm des gleichen Filtrates dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen.

Beim Vorgehen nach Schöndorff wurde in beiden Versuchen von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 14,9 ccm wiedergefunden und 5,1 ccm verbraucht. 5,1169 ccm Harn enthielten: 0,01785 g Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,0174 g Harnstickstoff
100 „ „ „ 0,3480 g „ = 0,74576 g Harnstoff
1845 „ „ „ 6,4206 g „ = 13,75934 g „
enthalten.

Bei dem Vorgehen nach Kjeldahl wurden in beiden Versuchen von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 12,3 cm wiedergefunden, 7,7 ccm Säure verbraucht. Es enthielten 20 ccm Filtrat entsprechend 5,1169 ccm Harn 0,02695 cm Stickstoff.

Im Filtrate II von 5 ccm Harn sind 0,0263 g Stickstoff
„ „ „ „ 100 „ „ „ 0,5260 g „
„ „ „ „ 1845 „ „ „ 9,7047 g „ enthalten.

59,60 pCt. des Gesammtstickstoffes, 66,1596 des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes bestehen aus Harnstoff. In 5 ccm Harn waren 0,0290 g Stickstoff, im Niederschlag von 5 ccm Harn 0,00175 g Stickstoff, im Filtrate II entsprechend 5 ccm Harn 0,0263 g Stickstoff = 0,02805 g, daher die Differenz — 0,00095 enthalten.

Von dem in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 0,5810 g entfallen auf den Niederschlagstickstoff 0,03500, auf den Harnstoffstickstoff 0,3480, auf den Amidosäure-Stickstoff 0,178 g. Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,029 in 5 ccm Harn



aus Niederschlagstickstoff 6,0241 pCt.
" Harnstoffstickstoff . 59,8964 "
" Amidosäuresticstoff . 30,6308 "

demnach 96,7240 pCt. und 3,2760 pCt. zeigen die Fehler des Versuches an.

In Uebereinstimmung mit dem Verhalten der Stickstoffausscheidung bei Nierenaffectionen finden wir zunächst für die Ausscheidung des in den Purinkörpern, dem Ammoniak, dem Kreatinin, dem Eiweiss etc. enthaltenen Stickstoffs Zahlen, welche nicht bedeutend von den bei Nierenaffectionen gefundenen Zahlen abweichen, allerdings bedeutend geringer sind als die bei manchen schweren Nierenaffectionen gefundenen (siehe Fall VI), andererseits mit Fall II, V und VI (6,06, 7,94, 7,61 pCt.) — in Fall VIII und IX (6,03, 7,33 pCt.) — ganz im Einklange stehen.

Dagegen zeigt sich gegenüber der ersten Beobachtungsreihe ein wesentlicher Unterschied darin, dass der Procentgehalt des Gesammtstickstoffes an Harnstoffstickstoff sehr geringe Werthe aufweist, der Gehalt dagegen an Amidosäuren Werthe zeigt, die die in der ersten Versuchsreihe erhaltenen extremen Werthe (17,55 pCt., Fall VII) beinahe um das Doppelte (30—33 pCt.) übertreffen. Auch die absoluten Werthe für die Amidosäureausscheidung (2,8—3,3 g in der Tagesmenge) sind höher als die correspondirenden extremen Werthe (1,3—2 g) in Tabelle I.

Diese Beobachtungen müssen um so schwerer ins Gewicht fallen, als sie zwei verschiedene Fälle der gleichen Krankheit betreffen, als weiter alle Controlanalysen übereinstimmende Werthe zeigen und als insbesondere in beiden Fällen für alle drei Componenten des Stickstoffes, welche bestimmt wurden, die fast gleichen procentualen Werthe, nämlich 6—7 pCt. für den Niederschlag-, 55,7—60 pCt. für den Harnstoff- und 30—33,3 pCt. für den Amidosäuren-Stickstoff, erhalten wurden. Es ergiebt sich daraus die, wie ich glaube, überhaupt für Leberaffectionen wichtige Lehre, dass bei gewissen Erkrankungen der Leber ein sehr beträchtlicher Procentsatz des Eiweissstickstoffes nicht in Harnstoff überführt wird, sondern in einer anderen Form als Hippursäure, Leucin, Tyrosin, allenfalls auch als Kreatin, Allantoin, vielleicht als Asparagin- oder Glutaminsäure ausgeschieden wird.

Weitere Forschungen, welche auf Grund dieser Beobachtungen auszuführen sind, werden gewiss lehren, dass die verschiedenen Formen der Leberaffectionen auch in diesem Punkte wesentlich differiren werden, ein Gesichtspunkt, der heute schon durch die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen als richtig anerkannt werden muss.[1]) Sie werden aber zeigen, dass die Producte des intermediären Stoffwechsels bei Leberaffectionen häufig auftreten, es wird ferner Sache weiterer Untersuchungen

1) Vergl. v. Noorden, l. c. S. 287 und Gumlich l. c. S. 32.



sein, zu erweisen, aus welchen Körpern, vor Allem aus welchen Amidosäuren die 30,6—33 pCt. durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren, stickstoffhaltigen, nicht aus Harnstoff bestehenden Substanzen bestehen, die in solchen Harnen gefunden werden.

III. Phosphorvergiftung.

Fall X.

13. Versuch vom 2.—3. Nov. 1901. Phosphorvergiftung, schwerer Icterus, Temperatur zwischen 37,2—38,3 °C. Leber und Milz vergrössert. Harnmenge 230 ccm, in diesem Falle steht es nicht sicher, dass die ganze Menge Harn gesammelt wurde. Dichte 1,030.

Je 5 ccm Harn wurden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen, in beiden Versuchen werden von der vorgelegten Menge $^1/_4$ Normalschwefelsäure per 30 ccm 3,7 ccm verbraucht, demnach 26,3 ccm zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verwendet.

Es enthielten 5 ccm Harn 0,09205 g Stickstoff
100 „ „ 1,8410 „ „
230 „ „ 4,2343 „ „

Durch Zusatz von 30 ccm Phosphorwolframsäure wurde aus 5 ccm Harn die gesammte, durch Phosphorwolframsäure fällbare stickstoffhaltige Substanz gefällt.

Die Niederschläge wurden in gewöhnlicher Weise weiter behandelt.

Im ersten Versuch wurden von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 2 ccm, im zweiten 2,1 ccm zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht, im Mittel also 2,05 ccm.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn war 0,007175 g Stickstoff
„ 100 „ „ „ 0,143500 „ „
„ 230? „ „ „ 0,33005 „ „ enthalten.

50 ccm Harn wurden mit 300 ccm Phosphorwolfrausäure-Salzsäure versetzt.

310 ccm Filtrat enthalten 44,2857 ccm Harn; nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 315 ccm, welche desgleichen 44,2857 ccm Harn enthalten. 3 mal je 20 ccm dieses Filtrates, welche demnach 2,8117 ccm Harn entsprechen, werden dem Verfahren nach Schöndorff und 2 mal je 20 ccm dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen.

Bei der Bestimmung des Harnstoffes wird in drei ganz übereinstimmenden Versuchen gefunden, dass von der vorgelegten Säure per 20 ccm 12,2 ccm wiedergefunden und 7,8 ccm zur Neutralisation des Ammoniaks verbraucht wurden. Es enthielten demnach 2,8117 ccm Harn 0,02730 g Harnstoffstickstoff.

Es waren demnach in 5 ccm Harn 0,0485 g Harnstoffstickstoff
„ 100 „ „ 0,9700 „ „ = 2,0788 Harnstoff
„ 230 „ „ 2,2310 „ „ = 4,7810 „
enthalten.

In je 20 ccm Filtrat nach Kjeldahl verarbeitet, wurde gefunden, dass in jedem Versuche von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 6,3 ccm wiedergefunden und 13,7 ccm verbraucht worden waren.

2,8117 ccm Harn enthielten im Filtrate 0,04795 g Stickstoff.

Es waren demnach im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,0852 g Stickstoff
„ 100 „ „ 1,7040 „ „
„ 230? „ „ 3,91920 „ „
enthalten.

52,69 pCt. des gesammten Stickstoffs. 56,92 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff. Von den in 100 ccm Harn enthaltenem Stickstoff per 1,8410 entfielen auf den Niederschlagstickstoff 0,1435 g, auf den Harnstoffstickstoff 0,9700, auf den Amidosäuren-Stickstoff 0,7340 g. In 5 ccm Harn waren 0,09205 g Stickstoff, in 5 ccm Niederschlag 0,007175, in 5 ccm Harn des Filtrates II 0,0852 g = 0,092375 g im Niederschlag und Filtrate enthalten, daher die Differenz von 0,000325.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,09205

aus Niederschlagstickstoff	.	7,7956	pCt.
„ Harnstoff „	.	52,68875	„
„ Amidosaurem „	.	39,86963	„

Es wurde demnach 0,35298 pCt. Stickstoff zu viel gefunden, was den Fehlergrenzen der Versuche entspricht.

14. Versuch. Am 10.—11. Nov. 1901 wird der Versuch wiederholt, der Zustand hatte sich wesentlich gebessert, der Icterus fast geschwunden, Appetit war eingetreten, Temperatur normal mit nur einzelnen leichten Temperatursteigerungen über 38 ° C.

Die Harnmenge, welche an diesem Tage (10.—11.) entleert wurde, betrug 580 ccm, die Dichte 1032, die Reaction des frisch entleerten Harns war alkalisch. Ich bemerke, dass dies der einzige Versuch war, wo alkalischer Harn zu den Bestimmungen verwendet wurde.

Je 5 ccm Harn wurden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. Im ersten Versuche wurden von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 12,3, im zweiten 12,4 ccm wiedergefunden, daher 17,7 resp. 17,6, im Mitttel also 17,65 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht.

Es enthielten demnach	5 ccm Harn	0,061775	g	Stickstoff
	100 „ „	1,23550	„	„
	580 „ „	7,16590	„	„

Durch Zusatz von 18 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure wurde die gesammte durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanz gefällt.

Der Niederschlag von je 5 ccm Harn wurde in bekannter Weise dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen. Im ersten Versuche wurde 1, im zweiten 1,1 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht, im Mittel 1,05 ccm.

Es enthielt demnach der Niederschlag von	5 ccm Harn	0,00525	g	Stickstoff
	„ 100 „ „	0,1050	„	„
	„ 580 „ „	0.6090	„	„

50 ccm Harn werden mit 180 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, das Volumen des ersten Filtrats betrug 195 nach Kalkzusatz 200 ccm, welche 42,3912 ccm Harn entsprachen. Je 20 ccm dieses Filtrates wurden dem Verfahren nach Schöndorff, je 20 ccm dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. Je 20 ccm entsprachen 4,2391 ccm Harn. Bei dem Verfahren nach Schöndorff wurden von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 10,8 ccm wiedergefunden und 9,2 ccm zur Neutralisation verbraucht. Der Controlversuch ging verloren. 4,2391 ccm Harn enthielten 0,03220 g Harnstoffstickstoff.



Es waren also in 5 ccm Harn 0,0379 g Harnstoffstickstoff
„ 100 „ „ 0,7580 „ „ = 1,6243 g Harnstoff
„ 580 „ „ 6,1364 „ „ = 9,4214 „ „
enthalten.

Bei dem Verfahren nach Kjeldahl wurden von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure im ersten Versuche 12,9, im zweiten 12,8 ccm der vorgelegten Säure, im Mittel also 12,85 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht. 4,2391 ccm Harn enthielten im Filtrate II 0,044975 g Stickstoff.

Es sind im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,0529 g Stickstoff
„ 100 „ „ 1,0580 „ „
„ 680 „ „ 6,1364 „ „ enthalten.

61,3516 pCt. des Gesammtstickstoffs, 71,6446 pCt. des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes bestand aus Harnstoff.

Von dem in 100 ccm Harn enthaltenen Gesammtstickstoff per 1,23550 pCt. entfallen auf den Niederschlagstickstoff 0,1050, auf den Harnstoffstickstoff 0,7580, auf den Amidosäuren-Stickstoff 0,3000 g. In 5 ccm Harn waren 0,061775 g, im Niederschlag von 5 ccm Harn 0,00525, im Filtrat II entsprechend 5 ccm Harn 0,0529 g Stickstoff enthalten = 0,05815 g Stickstoff, daher die Differenz = 0,003625.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,061775 g in 5 ccm Harn:

aus Niederschlagstickstoff . 8,4985 pCt.
„ Harnstoff- „ . 61,3516 „
„ Amidosäuren- „ . 24,2816 „

In Summa 94,1316 pCt. und 5,8683 pCt. gingen verloren, zeigen also die Fehlergrenze des Versuches an.

Die quantitativen Verhältnisse der Stickstoffausscheidung bei der Phosphorvergiftung sind auf meine Anregung seinerzeit von Münzer[1]) in meiner Klinik eingehend studirt werden.

Versuch 13 und 14 bringen einen, wie ich glaube, mit Rücksicht auf das auf S. 25 Gesagte bemerkenswerthen Beitrag zu der Frage der Stickstoffausscheidung bei der Phosphorvergiftung, indem sie zeigen, dass bei der Phosphorvergiftung zur Zeit des Auftretens schwerer Symptome die Ausscheidung des Amidosäurenstickstoffs ganz enorm steigt (39,87 pCt.). Ich gehe nicht fehl, wenn ich dieses Symptom auf die durch die Vergiftung mit Phosphor bedingte Erkrankung resp. Functionsstörung der Leber beziehe und in Analogie bringe zu den auf S. 22 mitgetheilten Störungen des Stoffwechsels der Leber bei anderen Lebererkrankungen, insbesondere der Lebercirrhose.

Die Berechtigung dazu erbringt Versuch 14, indem er zeigt, dass mit dem Abklingen der durch die Phosphorttoxicose bedingten Erkrankungssymptome von Seiten der Leber, als Icterus etc., sofort die Ver-

1) Münzer, Archiv für klinische Medicin. 52. 199, 417. 1894.

theilung des Stickstoffes im Harne den normalen Verhältnissen sich nähert, indem der Procentgehalt des Gesammtstickstoffes an Harnstoffstickstoff steigt — in meiner Beobachtung von 52,69 auf 61,35 pCt. — und der Gehalt an Amidosäurestickstoff in demselben Maasse, von 39,87 auf 24,28 pCt., abfällt. Der absolute Werth für die Ausscheidung des Amidosäuren-Stickstoffes (Versuch 13: 1,7, 14: 1,7) ist anscheinend gleich geblieben, doch ist zu bemerken, dass es nicht sicher steht, dass im Versuche 13 die gesammte Harnmenge gesammelt wurde. Bemerkenswerth erscheint mir noch, dass der Niederschlagstickstoff (Ammoniak, Purinkörper, Kreatinin etc.) in beiden Perioden (7,8 im Versuche 13, 8,5 pCt. im Versuche 14) keine wesentliche Aenderung zeigt, ja die Zahlen sind ganz analog jenen, denen wir bei Nierenaffectionen (Siehe Tabelle I), weiter bei Leberaffectionen (Siehe Tabelle II) begegnet sind, und ist deshalb anzunehmen, dass gleich der hypertrophischen Lebercirrhose auch die Phosphorvergiftung zu jenen Affectionen gehört, durch welche eine Vermehrung der Ausscheidung der Ausscheidung der stickstoffhältigen Körper dieser Gruppe zu Ungunsten des Harnstoffs nicht stattfindet. Es gehört aber die Phosphortoxicose zu jenen Affectionen, welche in ihrem Verlaufe zu einem vermehrten Auftreten des Amidosäurenstickstoffes führen.

IV. Leukämie.

Ich bemerke, dass es sich in beiden Versuchen um Fälle von typischer myelogener Leukämie handelte.

Fall XI.

15. Versuch vom 3.—4. Januar 1902. Harnmenge 2660 ccm. Dichte 1,013.

Es wurden je 5 ccm der Gesammt-N-Bestimmung unterworfen.

Im ersten Versuche wurden 8,6, im zweiten 8,7, im Mittel 8,65 ccm der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthielten demnach 5 ccm Harn 0,030275 g Stickstoff
100 „ „ 0,6055 „ „
2660 „ „ 16,1063 „ „

Durch Zusatz von 10 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure zu 5 ccm Harn wurde sämmtliche durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanz gefällt. Nach Auswaschen des Niederschlages von je 5 ccm Harn, bis die Filtrate chlorfrei waren, wurden dieselben dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen. Wir fanden, dass in beiden Versuchen 0,5 ccm der vorgelegten Säure verbraucht worden sind.

Wir fanden im Niederschlage von 5 ccm Harn 0,00175 g Stickstoff
„ 100 „ „ 0,0350 „ „
„ 2660 „ „ 0,9310 „ „

Es wurden dann 50 ccm Harn mit 100 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt, nach 24 Stunden abfiltrirt, das Volumen des Filtrates betrug 145 ccm, welche

48,3333 ccm Harn enthielten, nach Kalkzusatz betrug das Volumen 150; 20 ccm des Filtrats entsprachen 6,4444 ccm Harn.

Je 20 ccm dieses Filtrates wurden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen; wir fanden, dass im ersten Versuche 6,0, im zweiten 5,9, im Mittel 5,95 ccm der vorgelegten Säure verbraucht wurden. 6,4444 ccm Harn enthielten 0,020825 g Harnstoffstickstoff.

Es enthielten demnach

5 ccm Harn	0,01615 g Harnstoffstickstoff			
100 „ „	0,323 „ „	=	0,692189	g Harnstoff
2660 „ „	8,5918 „ „	=	18,4122274 „	„

Je 20 ccm des gleichen Filtrates wurden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen.

In beiden Versuchen wurden je 10 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es waren demnach im Filtrate II von 6,4444 ccm Harn 0,035 g Stickstoff enthalten.

Es enthielten demnach die

5 ccm Harn entsprechenden Mengen Filtrat	0,02715	g Stickstoff
100 „ „ „ „ „	0,5430 „	„
2660 „ „ „ „ „	14,4438 „	„

Von dem Gesammtstickstoff des Harns bestanden 53,34 pCt. aus Harnstoff, von dem durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren: 59,48 pCt. Im Niederschlage von 5 ccm Harn waren 0,00175, im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,03715, in Summa 0,028903 g, in 5 ccm des Gesammtharnes 0,030275 g enthalten; es ergiebt sich eine Differenz von 0,001375 g. Die Vertheilung des Stickstoffes in 100 ccm Harn zeigt folgende Zahlen. Von dem Gesammtstickstoff per 0,6055 g waren im Niederschlag 0,035, im Harnstoff 0,323 g und der Rest der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Substanzen (0,5430 — 0,323 =) 0,2200 als Amidosäuren vorhanden.

Es bestanden demnach von der Gesammtmenge des Stickstoffes (0,6055) in 100 ccm Harn

aus Purinkörper-Ammoniak-Eiweissstickstoff .	5,7803
„ Harnstoffstickstoff	53,3443
„ Amidosäurenstickstoff	36,3335

demnach 95,4581 pCt. von 4,5419 lässt sich nicht bestimmen, in welchem Antheil dieselben vorhanden waren.

Fall XII.

16. Versuch vom 1—2. März. Leukämie, Menge des Harns 1420 ccm, Dichte 1.012, der Harn reagirt amphoter.

Je 5 ccm Harn verbrauchen, nach Kjeldahl verarbeitet, von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 14,9 ccm zur Neutralisation.

Es enthielten 5 ccm 0,0521
„ „ 100 „ 1,0430
„ „ 1420 „ 14,8106 g Sticktoff.

Durch 14 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure wird aus 5 ccm Harn die gesammte fällbare Substanz ausgefällt.



Im Niederschlag von 5 ccm Harn — in gewöhnlicher Weise verarbeitet — werden im 1. Versuche 0,6, im 2. 0,8, im Mittel 0,7 ccm der vorgelegten Säure verbraucht.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn waren 0,00245
100 „ „ „ 0,0490
1420 „ „ „ 0,6958 g Stickstoff enthalten.

50 ccm Harn wurden mit 140 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäurelösung versetzt. Das Volumen des Filtrates betrug 175 ccm, nach Kalkzusatz 180 ccm, welche 46,0526 ccm Harn entsprachen. In 20 ccm des Filtrates II waren 5,1169 ccm Harn enthalten. Nach Schöndorff verarbeitet, wurden von 20 ccm Filtrat 7,3 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. 5,1169 ccm Harn enthielten 0,02555 ccm Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,0249 g Harnstoffstickstoff
„ 100 „ „ „ 0,4980 g „ = 1,0672 g Harnstoff
„ 1420 „ „ „ 7,0716 g „ = 15,1549 g „
enthalten.

20 ccm Filtrat, nach Kjeldahl verarbeitet, neutralisirten 14,3 ccm der vorgelegten Säure. 5,1169 ccm enthielten im Filtrate II: 0,05005 g Stickstoff.

In 5 ccm Harn vom Filtrate II waren 0,0489 g Stickstoff enthalten
„ 100 „ „ „ „ „ „ 0,9780 g „ „
„ 1420 „ „ „ „ „ „ 13,8876 g „ „

47,7927 pCt. des gesammten, 50,9202 pCt. des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Von den in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 1,0430 g waren im Niederschlag-Stickstoff 0,0490, im Harnstoffstickstoff 0,4980 und der Rest von 0,4800 als Amidosäuren enthalten.

5 ccm Harn enthielten 0,0521 g Stickstoff, im Niederschlage plus Filtrats II waren 0,05135 enthalten, die Differenz — 0,00075. Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,0521 g in 5 ccm Harn aus

Niederschlag-Stickstoff	4,70249 pCt.
Harnstoff-Stickstoff	47,7927 „
Amidosäuren-Stickstoff	46,0652 „

also 98,56039 pCt., und 1,43961 pCt. beträgt der Fehler, der bei diesem Versuche gemacht wurde.

Aus diesen 2 Beobachtungsreihen ergiebt sich, dass die myelogene Leukämie analog den Leberaffectionen und der Phosphorvergiftung zu jenen Erkrankungen gehört, bei welchen die Ausscheidung des Gesammtstickstoffes sich in der Weise ändert, dass der Stickstoffgehalt des Theiles des Gesammtstickstoffes, welcher dem Harnstoff angehört, sinkt, der Theil, der den Amidosäuren angehört, hohe Werthe zeigt, während der Stickstoffgehalt des Eiweisses, des Ammoniaks, der Purinkörper relativ niedrige Werthe zeigt (4,7—5,8 pCt. des Gesammtstickstoffes), was auffällig ist, indem zahlreiche Angaben in der Literatur existiren, welche besagen, dass insbesondere die Harnsäure, aber auch die Xanthinbasen bei der Leukämie in vermehrter Menge zur Ausscheidung kommen sollen.



Was den Amidosäuren-Stickstoff betrifft, so würden diese Beobachtungen die in der Literatur wiederholt wiederkehrenden Angaben über das angebliche Vorkommen von Leucin und Tyrosin stützen. Gerade solche Fälle von Leukämie werden günstige Objecte für derartige Studien abgeben, da die absoluten Werthe für die Amidosäuren sehr hoch sind (5,9 – 6,8 in der Tagesmenge), ja die höchsten in allen bisherigen Versuchen (Siehe Tabelle I u. II) zeigen.

Aber auch da sind weitere Beobachtungen erforderlich, insbesondere bei den verschiedenen Formen der Leukämie, da es wahrscheinlich ist, dass die myelogene Leukämie und die lymphatische Leukämie sich wesentlich verschieden auch in Bezug auf die Vertheilung des Stickstoffes im Harne in den mit ihm ausgeschiedenen Schlacken der Eiweisszersetzung sich verhalten. Auch hier liegt jetzt der Weg offen, durch solche Beobachtungen die verschiedenen Formen der Leukämie schärfer zu differenziren.

V. Ankylostoma-Anämie.

Es handelt sich um einen Bergmann, welcher die Erkrankung in Ungarn acquirirte. Der Kranke bot die Zeichen hochgradiger Anämie. Bemerkenswerth ist, dass das Blut eine sehr bedeutende Eosinophilie zeigte. Wegen des anderweitigen Interesses, welches der Fall darbietet, wird er an einem anderen Orte ausführlich veröffentlicht werden.

Fall XIII.

17. Versuch vom 1.—2. März. Menge des Harns 1,040, Dichte 1.022.

Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahlverfahren unterworfen. In einem Versuche — der 2. verunglückt — werden 13 ccm von den 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthalten 5 ccm Harn 0,0455 g Stickstoff
100 „ „ 0,8540 g „
1040 „ „ 8,8816 g „

Durch 15 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure wird die gesammte fällbare Substanz ausgefällt. Der Niederschlag von je 5 ccm Harn — in gewöhnlicher Weise verarbeitet — erfordert im 1. Versuche 0,7, im 2. 0,6, im Mittel 0,65 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks.

Im Niederschlage von 5 ccm Harn waren 0,0022 g Stickstoff enthalten.
„ „ „ 100 „ „ „ 0,0455 g „ „
„ „ „ 1040 „ „ „ 0,4732 g „ „

50 ccm Harn wurden mit 150 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt. Das Volumen des Filtrates betrug 180, nach Kalkzusatz 185 ccm. In 185 ccm Filtrat waren 45 ccm Harn enthalten. 20 ccm dieses Filtrates entsprachen 4,8648 ccm Harn. 20 ccm des Filtrates, dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen, forderten von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 7,8 ccm zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks. 4,8648 ccm Harn enthielten 0,02730 g Harnstoffstickstoff.



In 5 ccm Harn waren 0,0286 g Harnstoffstickstoff
„ 100 „ „ „ 0,5720 g „ = 1,22579 g Harnstoff
„ 1040 „ „ „ 5,9488 g „ = 12,7488 g „
enthalten.

Die Bestimmungen vom Filtrat II gehen verloren.

18. Versuch. Der Versuch wird am 7.—8. März neuerdings wiederholt. Harnmenge 1465 ccm, Dichte 1,017.

5 ccm Harn werden dem Kjeldahlverfahren unterworfen; von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure werden 19,5 ccm wieder gefunden und 10,5 ccm verbraucht.

Es enthielten 5 ccm Harn 0,03675 g Stickstoff
100 „ „ 0,73500 g „
1465 „ „ 10,76775 g „

Durch 15 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure wird die gesammte durch dieses Reagens aus 5 ccm Harn fällbare Substanz gefällt.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn werden 0,00245 g Stickstoff gefunden, da von den vorgelegten 20 ccm 19,3 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure wiedergefunden und 0,7 ccm zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht werden.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn sind 0,00245 g Stickstoff enthalten
„ „ „ 100 „ „ „ 0,04900 g „ „
„ „ „ 1465 „ „ „ 0,717850 g „ „

50 ccm Harn werden mit 150 ccm Phosphorwolframsäure versetzt. Das Volumen des Filtrates betrug 180, nach Kalkzusatz 185 ccm. In 185 ccm Filtrat waren 45 ccm Harn enthalten. 20 ccm des Filtrates entsprachen 4,8648 ccm Harn. 20 ccm des Filtrates werden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen.

Von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure wurden 1,8 ccm wiedergefunden und 8,2 ccm verbraucht. Es enthielten 4,8648 ccm Harn 0,02870 g Harnstoffstickstoff.

Es waren in 5 ccm Harn 0,02961 g Harnstoffstickstoff
„ „ „ 100 „ „ 0,5922 g „ = 1,2690846 Harnstoff
„ „ „ 1465 „ „ 8,67573 g „ = 18,59208939 „
enthalten.

Je 20 ccm des Filtrates II wurden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. In beiden Versuchen wurden von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 11 ccm wiedergefunden und 9 ccm verbraucht. 4,8648 ccm Harn enthielten im Filtrate II 0,0315 g Stickstoff.

Im Filtrat II von 5 ccm Harn waren 0,03237 g Stickstoff enthalten.
„ „ „ „ 100 „ „ „ 0,64740 g „ „
„ „ „ „ 1465 „ „ „ 9,484410 g „ „

80,57 pCt. des gesammten, 91,47 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Von den in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 0,73500 g waren im Niederschlage 0,0490, im Harnstoff 0,5922 g, als Amidosäuren 0,0552 g Stickstoff enthalten.

5 ccm Harn enthielten 0,03675 g Stickstoff, im Niederschlage von 5 ccm Harn waren 0,00245, im Filtrate II 0,03237 g Stickstoff, in Summa 0,03482 g enthalten; die Differenz = 0,00193.



Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,03675 g in 5 ccm Harn aus

Niederschlag-Stickstoff	6,6666 pCt.
Harnstoff-Stickstoff	80,57142 „
Amidosäuren-Stickstoff	7,51020 „

Demnach 94,74828 pCt., und 5,25172 pCt. bezeichnet die Fehlergrenze des Versuchs.

19. Versuch vom 9.—10. März 1902. Die Harnmenge beträgt 1750 ccm, die Dichte 1.015.

Je 5 ccm werden dem Kjeldahlverfahren unterworfen. Im 1. Versuche werden 7,6, im 2. 7,5, im Mittel 7,55 ccm der vorgelegten Säure verbraucht.

In 5 ccm Harn waren 0,026425 g Stickstoff enthalten
„ 100 „ „ „ 0,52850 g „ „
„ 1750 „ „ „ 9,248750 g „ „

15 ccm Phosphorwolframsäure fällen aus 5 ccm Harn die gesammte, durch dieses Reagens fällbare Menge aus.

Der Niederschlag von je 5 ccm, in gewöhnlicher Weise verarbeitet und dann dem Kjeldahlverfahren unterworfen, erfordert in beiden Versuchen 0,5 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks.

Im Niederschlag von 5 ccm waren 0,00175 g Stickstoff enthalten
„ „ „ 100 „ „ 0,0350 g „ „
„ „ „ 1750 „ „ 0,6125 g „ „

50 ccm wurden mit 150 ccm Phosphorwolframsäure versetzt. Das Volumen des Filtrates beträgt 185, nach Kalkzusatz 190 ccm, entsprechend 46,25 ccm Harn. Je 20 ccm des Filtrates, entsprechend 4,86842 ccm Harn, werden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen. Im 1. Versuche wurden 5,8, im 2. 5,7, im Mittel 5,75 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht. Es enthielten 4,86842 ccm 0,020125 g Harnstoffstickstoff. Es waren demnach in:

5 ccm Harn 0,02066 g Harnstoffstickstoff
100 „ „ 0,4132 g „ = 0,88548 g Harnstoff
1750 „ „ 7,23100 g „ = 15,506133 g „
enthalten.

Je 20 ccm entsprechend 4,86882 ccm Harn werden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen; in beiden Versuchen werden von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure je 3,5 ccm wiedergefunden und 6,5 ccm verbraucht. 4,86842 ccm Harn enthielten 0,02275 g im Filtrate II.

Im Filtrate II von 5 ccm Harn waren 0,0233 g Stickstoff
100 „ „ „ 0,4660 g „
1750 „ „ „ 8,1550 g „
enthalten.

78,18353 pCt. vom gesammten Stickstoff, 88,66952 pCt. vom nicht fällbaren Stickstoff bestanden aus Harnstoff.

Von dem in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 0,52850 g bestanden aus Niederschlagstickstoff 0,0350 aus Harnstoffstickstoff 0,4132, aus Amidosäuren-Stickstoff 0,0528 g.

5 ccm Harn enthielten 0,026425 g Stickstoff, im Niederschlag 0,00175, im Filtrate 0,0233, in Summa 0,02505, daher die Differenz — 0,001375.



Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,026425 g in 5 cm Harn

aus	Niederschlag-Stickstoff	6,62251	pCt.
„	Harnstoffstickstoff . .	78,18353	„
„	Amidosäuren-Stickstoff	9,99053	„

94,79657 pCt. und 5,20343 pCt. zeigt die Fehlergrenze des Versuches an.

Wie man aus diesen zwei vollkommen correspondirenden Versuchen ersieht, war weder eine toxigene Vermehrung des Eiweisszerfalles in diesem Falle nachweisbar, welche nach einzelnen Autoren bei dieser Krankheit sich finden soll — sind doch die Zahlen, welche für den Gesammtstickstoff, der innerhalb 24 Stunden ausgeschieden wurde, gering 8,88—9,48 g, desgleichen zeigt die Harnstoffausscheidung geringe Werthe (12,75—15,50 g) — noch zeigten die einzelnen Componenten des Stickstoffes ein wesentliches Abweichen von der Norm, wenn wir sie mit den Zahlen vergleichen, die bis nun für den normalen Harn und den Harn Kranker durch Pflüger[1]), und Bohland[1]) und Bohland[2]) ermitttelt wurden, nur die Procentzahlen für den Harnstoff sind geringer, als die genannten Autoren ermittelt haben, da nach Pflüger[1]) und Bohland[1]) dieser Werth (also der nicht aus Harnstoffstickstoff besteht) 13,4, nach Bohland[2]) 15,54 pCt. betragen, während unser Werth sich im Mittel auf 21,63 pCt. stellt.

Es bestanden 78,18—80,57 pCt. des Gesammtstickstoffs aus Harnstoff. Auf Ammoniak, die Purinkörper und Eiweiss entfallen 6,62 bis 6,66 pCt., also Werthe, wie wir sie beobachteten bei manchen Formen des Nephritis, und welche von den oben genannten Autoren [3,8—6,6 pCt. nach Pflüger-Bohland[3]), 6,51 pCt. nach Bohland[2])] auch aufgefunden wurden. Auf die Amidosäuren entfallen 7,84—9,99 pCt.

VI. Akromegalie.

Es handelte sich um einen ganz typischen Fall diser Affection. Dieser Fall wird noch an einem anderen Orte ausführlich mitgetheilt werden.

Fall XIV.

20. Versuch vom 9.—10. Dez. 1901.

Menge des Harns 1165 ccm, Dichte 1,014 (Urometer), Pykometer bei 20° C., 1,0122, Gefrierpunkt — 2,9° C.

Es werden je 5 ccm der Gesammt-N.-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen. Im ersten Versuche werden 12 cm, im zweiten 11,9 ccm der vorgelegten Säure verbraucht, im Mitel also 1195 ccm.

1) Pflüger und Bohland l. c. S. 610 siehe auch v. Noorden l. c. S. 63.

2) Bohland l. c. S. 66.

3) Pflüger und Bohland l. c. S. 589 und S. 592.



Es enthielten demnach	5 ccm Harn	0,041825 g Stickstoff
" " "	100 " "	0,8365 g "
" " "	1165 " "	9,745225 g "

Eine Reihe Versuche ergab, dass auf Zusatz von 18 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure zu 5 ccm Harn die ganze durch dieses Reagens fällbare Substanz gefällt wurde. Der Niederschlag von je 5 ccm Harn nach Zusatz von 18 ccm Reagens wurde mit verdünnter Schwefelsäure (5 : 100 Wasser) chlorfrei gewaschen und dann dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen. Wir finden, dass im 1. Versuche 1 ccm, im 2. 1,2 ccm, also im Mittel 1,1 ccm Säure verbraucht werden.

Es enthielten demnach der Niederschlag von	5 ccm Harn	0,00385 g Stickstoff
" " " " " "	100 " "	0,0770 g "
" " " " " "	1160 " "	0,89705 g "

50 ccm Harn wurden dann mit 180 ccm der Phosphorwolframsäure versetzt und das Filtrat, dessen Volumen 200 ccm betrug, wurde mit Kalkpulver geschüttelt, bis alkalische Reaction eintrat, das Volumen betrug nun 205 ccm, es waren demnach in dem Gesammtvolumen von 205 ccm 43,47825 ccm Harn enthalten, in je 23 ccm des Filtrates, welches zur Bestimmung des Harnstoffes nach Schöndorff und des Gesammtstickstoffes verwendet wurden, demnach 4,878 ccm Harn. Bei der Verarbeitung des Filtrates nach Schöndorff wurden für 23 ccm Filtrates im I. Versuche 9,6, im II. Versuche 9,4 ccm der vorgelegten Säure, also im Mittel 9,5 ccm verbraucht.

Es enthielten demnach 4,878 ccm Harn 0,03325 g Stickstoff in der Form des Harnstoffes, daher waren in

5 ccm Harn	0,03408 g Stickstoff als Harnstoff enthalten		
100 " "	0,6816 g "	=	1,4606688 g Harnstoff
1165 " "	7,94064 g "	=	17,01689152 g "

Bei Bestimmung des Gesammtstickstoffes im Filtrate II wurden in 23 ccm Filtrat entsprechend 4,878 ccm Harn im 1. Versuche 10,4, im 2. 10,2 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthielten demnach 4,878 ccm Harn, 0,03605 g Sticksteff im Filtrate II.

Demnach waren in	5 ccm Harn	0,03695 g Stickstoff
" " "	100 " "	0,7390 g "
" " "	1165 " "	8,60935 g "

im Filtrate II enthalten.

Vom Gesammtstickstoff des Harns bestanden 81,48 pCt. auch Harnstoff, der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff bestand zu 92,23 pCt. aus Harnstoff.

Addirt man die Menge der Gesammt-N, welche in 5 ccm Harn des Niederschlages und in 5 ccm Harn des Filtrates II gefunden wurde, so ergiebt sich die Zahl 0,0480, während in 5 ccm Harn 0,041825 gefunden wurde; sind die Bestimmungen richtig, so muss sich zwischen der I. und II. Zahl eine Uebereinstimmung ergeben, was in der That der Fall ist, da die Differenz zwischen I. und II. bloss 0,001025 g beträgt.

Es bestanden demnach in 100 ccm Harn, welcher 0,8365 g Stickstoff enthalten:

aus	Niederschlag-Stickstoff . . .	0,077 g
"	Harnstoff-Stickstoff	0,6816 "
"	Amidosäuren-Stickstoff . . .	0,0574 "



Es bestanden von dem durch den Harn ausgeschiedenen Gesammt-Stickstoff per 0,041825 g in 5 ccm Harn:

aus Niederschlag-Stickstoff . . . 9,20502 pCt.
„ Harnstoff-Stickstoff . . . . 81,4823 „
„ Amidosäuren-Stickstoff . . . 6,8618 „

Demnach 97,5493 pCt. und von 2,4507 pCt. lässt sich nicht angeben, in welchem Theile der Gesammt-N. er sich befindet und ist dieser Rest — durch wohl unvermeidliche Versuchsfehler bedingt — in Verlust gerathen.

21. Versuch vom 10.—11. Dez. 1901. Akromegalie.

Menge des Harns 1750, Dichte 1,015 mittelst des Pyknometer 1,017 bei 20° C. Gefrierpunkt — 1.

Es werden je 5 ccm des Gesammt-N.-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen. Im I. Versuche werden 8,3, im II. 7,9 ccm der 1/4 Normalschwefelsäure verbraucht, im Mittel demnach 8,1 ccm.

Es enthielten demnach 5 ccm Harn 0,02835 g Stickstoff
„ „ „ 100 „ „ 0,56700 g „
„ „ „ 1750 „ „ 9,92250 g „

Vorversuche ergaben, dass durch 18 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure aus 5 ccm Harn die gesammte durch dieses Reagens fällbare Substanz ausgefällt wurde.

Der Niederschlag wurde der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl unterzogen.

Wir fanden, dass im I. Versuche 0,3, im II. 0,2 ccm der vorgelegten Säure verbraucht wurden, im Mittel also 0,25 ccm.

Es enthielten demnach der Niederschlag von 5 ccm Harn 0,000875 g Stickstoff
„ „ „ „ „ „ 100 „ „ 0,01750 g „
„ „ „ „ „ „ 1750 „ „ 0,30625 g „

50 ccm Harn wurden mit 180 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt und nach 24 Stunden abfiltrirt, das Volumen des Filtrates betrug 205 ccm, welches demnach 44,565 ccm Harn entsprachen; nach Zusatz von Kalkpulver betrug das Volumen 210 ccm, je 23 ccm dieses Filtrates wurden dem Verfahren nach Schöndorff und je 23 ccm der Gesammt-Stickstoffbestimmung unterworfen. Je 23 ccm Filtrat entsprachen 4,8809 ccm Harn. Bei Verarbeitung des Filtrates nach Schöndorff auf Harnstoff wurden in 23 ccm Filtrates im I. Versuche 6,9, im II. 7.2 ccm der vorgelegten 1/4 Normalschwefelsäure verbraucht, also im Mittel 7,05 ccm. Es enthielten demnach 4,889 ccm Harn an Harnstoffstickstoff: 0,024675 g, daher waren

in 5 ccm 0,025270 g Harnstoffstickstoff
in 100 „ 0,50540 g „ = 1,0830722 g Harnstoff
in 1750 „ 8,8445 g „ = 18,9537635 g „ enthalten.

Bei Bestimmung des Gesammtstickstoffes im Filtrate II wurden von 23 ccm Filtrat entsprechend 4,8809 ccm Harn, im I. Versuche und im II. Versuche 7,5 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthielten demnach 4,8809 ccm Harn im Filtrate II 0,02625 g Stickstoff demnach in 5 ccm 0,02688 g Stickstoff
„ „ 100 „ 0,53760 g „
„ „ 1750 „ 9,4080 g „

Von dem Gesammtstickstoff bestanden 89,14 pCt. von dem durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren Stickstoff 94,01 pCt. aus Harnstoff.



Falls dieser Versuch richtig ausgeführt wurde, muss die Menge des in 5 ccm Harn gefundenen Gesammt-Stickstoffes gleich sein, der Menge des Niederschlag-Stickstoffes + der Menge des Stickstoffes im Filtrat II. Addiren wir diese letzten zwei Zahlen 0,000875 + 0,02688, so erhalten wir den Werth 0,027755, demnach eine Differenz von 0,000595 in 5 ccm somit eine hinreichende Uebereinstimmung.

Bezüglich der Vertheilung des Stickstoffes ergiebt sich, dass 100 ccm Harn enthalten:

als Niederschlag-Stickstoff . . 0,0175 g
als Harnstoff-Stickstoff . . . 0,50540 g

auf Amidosäuren-Stickstoff zu beziehen (0,5376—0,50542) 0,03220 g.

Es bestanden demnach von dem Gesammtstickstoff des Harnes, welcher mit 100 ccm Harn entleert wurde per 0,56700:

aus Niederschlagstickstoff . . . 3,0864 pCt.,
„ Harnstoffstickstoff . . . . 89,1357 „
„ Amidosäurenstickstoff . . . 5,6790 „

demnach 97,9011 pCt., und von 2,0989 pCt. des Gesammtstickstoffes lässt sich nicht angeben, in welchem Theil er sich befindet und ist dieser Rest in Verlust gerathen, bedingt durch unvermeidbare Fehler bei den Bestimmungen.

In Bezug auf die Akromegalie gilt das gleiche wie für die Ankylostoma-Anämie, jedoch in noch höherem Maasse. Sie führt zu keinen Aenderungen der einzelnen Componenten oder Stickstoffausscheidung. Die Hauptmasse, 81,48—89,09 pCt. des ausgeschiedenen Stickstoffes bestanden aus Harnstoff, 3,09—9,2 pCt. aus dem Ammoniak-Purinkörper-etc.-Stickstoff und 5.7—6.9 pCt. aus Amidosäure-Stickstoff. Quantitativ war die N-Ausscheidung vermindert (9,75—9,92 g), desgleichen die Harnstoffausscheidung (17,10—19,94 g). Der Werth für den Amidosäure-Stickstoff in der Tagesmenge Harn, 0,56—0,67 g war gering. Das Hauptproduct der Stickstoffausscheidung bildete der Harnstoff.

VII. Morbus Basedowii

mit eigenartigen Knochenaffectionen; auch dieser Fall wird wegen des grossen Interesses, das er bietet, noch an einem anderen Orte ausführlich veröffentlicht werden.

Fall XV.

22. Versuch vom 31. Jan. bis 1. Febr. 1902. Menge des Harns 1180, Dichte 1,020, Pyknometer 1,019572 bei 21° C., Gefrierpunkt — 1,42° C.

Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahlverfahren unterworfen. In beiden Versuchen werden von der vorgelegten Säure per 30 ccm 16,3 ccm wieder gefunden, 13,7 ccm zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht.

Es enthielten demnach 5 ccm Harn 0,04795 g Stickstoff,
100 „ „ 0,9590 g „
1180 „ „ 11,3162 g „

Durch Zusatz von 15 ccm Phosphorwolframsäure in 5 ccm Harn wurde die gesammte durch dieses Reagens fällbare Menge N-haltiger Substanz gefällt; der Niederschlag von je 5 ccm Harn wurde chlorfrei gewaschen und dann der N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt. In beiden Versuchen wurde je 1 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure (20 ccm vorgelegt, 19 ccm wiedergefunden) verbraucht.

Es enthielt demnach der Niederschlag von 5 ccm Harn 0,0035 g Stickstoff,
„ 100 „ „ 0,07 g „
„ 1180 „ „ 0,8260 g „

50 ccm Harn wurden mit 150 ccm Reagens vermengt, nach 24 Stunden filtrirt. 180 ccm dieses Filtrates wurden mit Kalkpulver versetzt, das Volumen betrug nun 185 ccm und entsprachen 185 ccm des Filtrates 45 ccm Harn.

Je 20 ccm Harn dieses Filtrates, welche 4,8648 ccm Harn entsprechen, wurden nach Schöndorff, je 20 ccm nach Kjeldahl verarbeitet.

In 4,8648 ccm Harn wurden, nach Schöndorff verarbeitet, 0,03465 g Stickstoff gefunden, da in jedem der Versuche von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 10,1 wiedergefunden, daher 9,9 ccm Säure verbraucht wurden.

Es enthielten demnach 5 ccm Harn 0,0356 g Harnstoffstickstoff,
100 „ „ 0,7120 g „ = 1,5258 g Harnstoff,
1180 „ „ 8,4016 g „ = 18,2046 g „

Im Filtrate II wurden in 20 ccm, entsprechend 4,8648 ccm Harn, 0,04130 g Stickstoff gefunden, da von der vorgelegten Säure 11,8 ccm verbraucht wurden; die Controlbestimmung war ungenau und wurde nicht verwerthet.

Im Filtrat II von 5 ccm Harn waren 0,0424 g Stickstoff,
„ 100 „ „ „ 0,8480 g „
„ 1180 „ „ „ 10,0064 g „ enthalten.

83,96226 pCt. der durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure nicht fällbaren 74,2440 pCt. des gesammten im Harne enthaltenen Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Von dem in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 0,9580 g entfielen auf den Niederschlagstickstoff 0,07, auf den Harnstoffstickstoff 0,7120, auf den Amidosäurenstickstoff 0,1360 g.

In 5 ccm Harn waren 0,04795 g Stickstoff, in 5 ccm Niederschlag 0,0035, in 5 ccm von Filtrat II 0,0424 g = 0,0459 im Niederschlag und Filtrat enthalten, daher die Differenz 0,04795 – 0,0459 = 0,00205.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,04795 g in 5 ccm Harn
aus Niederschlag-Stickstoff 7,29927 pCt.,
„ Harnstoff- „ 74,2440 „
„ Amidosäuren- „ 14,18143 „ = 95,72470 pCt.

und 4,2753 pCt. zeigen die Fehlergrenze des Versuches an.

So viel man aus dieser einzelnen Beobachtung ersehen kann, gehört der Morbus Basedowii nicht zu jenen Erkrankungen, welche in höherem Grade zu einer Aenderung in der Ausscheidung der einzelnen Stickstoff-Componenten führen.

Die Zahlen für die Gesammtstickstoffausscheidung waren etwas ge-



ringer als die normalen, 11,3 g gegen 14 g; auch die Harnstoffausscheidung, 18,20 g, zeigte geringe Werthe. In Bezug aber auf die Vertheilung des Stickstoffes zeigt sich ein etwas geringerer Werth für die Harnstoffausscheidung, 74,28 pCt., und ein etwas höherer Werth für die Amidosäurenausscheidung, 14,18 pCt.; auch die absolute Zahl für die Amidosäurenausscheidung in der Tagesmenge Harn zeigt einen hohen Werth, 1,6 g). Man kann wohl daraus den Schluss ziehen, dass bei der Basedow'schen Krankheit der Eiweissstoffwechsel nicht oder wenigstens nicht wesentlich von der Norm abweicht.

VIII. Constitutionelle Syphilis.

Beide Fälle waren in dem Spätstadium, beide Fälle zeigten Complicationen, der eine derselben mit einer acuten Diplokokkenpneumonie, der zweite zeigte eine leichte Glykosurie, welche — wie ich bemerken will — durch eine entsprechende Schmierkur nicht zum Schwinden gebracht werden konnte.

Fall XVI.

23. Versuch vom 29.—30. Jan. 1902. Diplokokken-Pneumonie, Syphilis. Temperatur 38,7—39,7 °C. Harnmenge 570, Dichte 1,020, der Harn enthält Spuren von Eiweiss.

In je 5 ccm Harn, welche dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen werden, da in jedem Versuche von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 19,5 ccm verbraucht werden, werden . . . . 0,06825 g Stickstoff,
in 100 ccm „ . . . . 1,3650 g „
in 520 ccm der fraglichen 24stündigen Harnmenge 7,0980 g „ gefunden.

Je 5 ccm Harn werden nach dem Resultate der Vorversuche mit 22 ccm Phosphorwolframsäure versetzt und sonst in bekannter Weise verfahren.

Wir finden bei der Bestimmung nach Kjeldahl, dass in beiden Versuchen von der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure per 20 ccm 1,6 ccm verbraucht wurden.

Es waren demnach im Phosphorwolframsäure-Niederschlage
von 5 ccm Harn . . . 0,00560 g Stickstoff,
„ 100 „ „ . . . 0,1120 g „
„ 520 „ „ . . . 0,58240 g „ enthalten.

50 ccm Harn wurden mit 220 ccm Phosphorwolfram-Salzsäure versetzt, es resultiren 245 ccm Filtrat, welche 45,3703 ccm Harn entsprechen; nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 250. Je 20 ccm dieses Filtrates, welche 3,6296 ccm Harn entsprechen, werden dem Verfahren nach Schöndorff zur Harnstoffbestimmung und je 20 ccm dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen.

In den ersten beiden Versuchen wurden je 9,7 ccm der vorgelegten Säure verbraucht; 3,6296 ccm enthielten demnach 0,03395 g Harnstoffstickstoff.

Es enthielten demnach 5 ccm Harn 0,0467 g Harnstoffstickstoff,
100 „ „ 0,9340 g „ = 2,0014820 g Harnstoff,
520 „ „ 4,8568 g „ = 10,4081224 g „

Je 20 ccm Filtrat, entsprechend 3,6296 ccm Harn, wurden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen. In beiden Versuchen wurden 12,4 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthielten 3,6296 ccm Harn im Filtrate II 0,0434 g Stickstoff.



Im Filtrate II von 5 ccm Harn waren 0,05978 g Stickstoff,
„ 100 „ „ „ 1,1956 g „
„ 520 „ „ „ 6,2171 g „ enthalten.

78,1197 pCt. der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren, 68,4249 pCt. des gesammten Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Von dem in 100 ccm enthaltenen Stickstoff per 1,365 g entfielen auf den Niederschlag-N 0,1120 g, auf den Harnstoff-N 0,9340, auf den Amidosäuren-N 0,2616 g.

In 5 ccm Harn waren 0,06825 g Stickstoff, in 5 ccm Niederschlag 0,00560, in 5 ccm Harn vom Filtrat II 0,05978 g Stickstoff = 0,06538 im Niederschlag + Filtrat II enthalten, daher die Differenz 0,06825 — 0,06538 = 0,00287 g.

Es bestanden demnach von dem Gesammtstickstoff per 0,06825 in 5 ccm Harn

aus Niederschlag-Stickstoff . .	8,2051	pCt.,
„ Harnstoff- „ . .	68,4249	„
„ Amidosäuren- „ . .	19,1648	„

95,7948 pCt. und 4,2052 pCt., welche verloren gingen, zeigen die Fehlergrenze des Versuches an.

24. Versuch vom 31.—1. Febr. 1902. Diabetes, Lues, keine Polyurie, geringe Glykosurie, Tagesausscheidung zwischen 7—13 g Zucker, Menge des Harns 860 ccm, Dichte 1,040.

In je 5 ccm Harn werden bei der N-Bestimmung nach Kjeldahl je 0,0651 g Stickstoff gefunden, da in beiden Versuchen von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 11,4 ccm wiedergefunden, daher 18,6 ccm zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht wurden.

Es enthielten:

5 ccm dieses Harns 0,06510 g Stickstoff
100 „ „ „ 1,3020 g „
860 „ „ „ 11,19720 g „

Durch Zusatz von 20 ccm Phosphorwolframsäure von bekannter Beschaffenheit wurde die gesammte durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanz aus je 5 ccm Harn ausgefällt. Die Niederschläge wurden in bekannter Weise mit 5 pCt. Schwefelsäure chlorfrei gewaschen.

In beiden Versuchen werden von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure je 1,3 ccm verbraucht.

Im Phosphorwolframsäure-Niederschlage von:

5 cm Harn waren demnach 0,00455 g Stickstoff
100 „ „ „ „ 0,0910 g „
860 „ „ „ „ 0,78260 g „ enthalten.

50 ccm Harn werden mit 200 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, es resultiren 215 ccm Filtrat, welche 43 ccm Harn entsprechen, nach Kalkzusatz beträgt das Volumen 220 ccm. Je 20 ccm dieses Filtrates, welche 3,90909 ccm Harn enthalten, werden dem Verfahren von Schöndorff unterworfen.

Eine Controllbestimmung geht verloren, bei der II. Bestimmung werden von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 11,4 ccm wiedergefunden und 8,6 ccm verbraucht; es enthielten 3,90909 ccm Harn 0,03010 g Harnstoffstickstoff.



In: 5 ccm waren 0,0385 g Harnstoffstickstoff
100 „ „ 0,7700 g „ = 1,65011 g Harnstoff
860 „ „ 6,6220 g „ = 14,190946 g „
enthalten

Je 20 ccm des gleichen Filtrates entsprechend 3,90909 ccm Harn wurden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. In beiden Versuchen wurden zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks 12,9 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthielten 3,90909 ccm Harn im Filtrate II 0,04515 g Stickstoff.

Es enthielten demnach im Filtrate II:

5 ccm Harn 0,05775 g Stickstoff
100 „ „ 1,1550 g „
860 „ „ 9,9330 g „

66,6666 pCt. der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren
59,1397 „ des gesammten Stickstoffes bestanden aus Harnstff.

In Bezug auf die Vertheilung des Stickstoffes ergab sich folgendes: von den in 100 ccm Harne enthaltenen Stickstoff per 1,3020 g bestand aus Niederschlagstickstoff 0,0910, aus Harnstoffstickstoff 0,770 g, aus Amidosäuren-Stickstoff 0,3850 g.
Gesammtstickstoff in 5 ccm 0,06510 g, im Niederschlag 0,00455 g + Filtrat II 0,05775 g gleich: 0,06230 g, dabei die Differenz — 0,00280.

Es bestanden demnach von der Gesammtmenge des Stickstoffes per 0,06510 g in 5 cm Harn:

aus Niederschlag-Stickstoff . . . 6,9892 pCt.
„ Harnstoff-Stickstoff . . . . 59,1397 „
„ Amidosäuren-Stickstoff . . . 29,5697 „

demnach wurden 95,6987 pCt. N gefunden und 4,3013 pCt. gingen durch Versuchsfehler verloren.

Die Resultate sind ziemlich different; irgend ein Moment, welches zeigen würde, dass die Syphilis den Stoffwechsel wesentlich beeinflusst, ist nicht ersichtlich, doch ist der hohe Procentgehalt im Fall XVI (Syphilis, Pneumonie) 19,16 im Falle XVII (Syphilis, Glykosurie) 29,57 pCt. an Amidosäuren-Stickstoff auffällig, auch die absoluten Werthe für die Amidosäuren sind hoch 1,4 im Falle XVI, 3,3 g im Falle XVII, eine procentuelle Vermehrung des Niederschlag-Stickstoffes 7—8,2 pCt. scheint weder durch eine Diplokokkenpneumonie, noch durch eine Glykosurie, welche die Lues begleitete noch durch die Lues selbst hervorgerufen werden.

Bemerkt soll noch werden, dass auch die Ausscheidung des Harnstoffes sowohl die absolute Menge (10,40—14,19 g) als auch im Verhältniss zum Gesammtstickstoff (68,43—59,14 pCt.) geringe Werthe aufwies.

IX. Diabetes insipidus.

Es steht mir nur eine Beobachtung, allerdings mit 5 Versuchen, zur Verfügung, von denen jedoch nur 3 vollständig zur Publication gelangen,

weil in den beiden 1. Beobachtungen — vielleicht, bedingt durch die grosse Verdünnung des Harnes, die Menge von 5 ccm Harn zu diesem Zwecke nicht genügte — die Bestimmungen des Niederschlagstickstoffes und des Stickstoffes im Filtrat II ersichtlich unrichtige Werthe ergaben.

Fall XVIII.

25. Versuch vom 18.—19. Nov. 1901. Diabetes insipidus, Menge 6640, Dichte 1,005, Pyknometer 1,00216 bei 20° C.

In je 5 ccm Harn werden, da in beiden Versuchen von der vorgelegten Säure 28 ccm wiedergefunden und 2 ccm verbraucht werden, 0.007 g Stickstoff gefunden.

Der Harn enthält in:

5 ccm	Harn	0,007 g	Stickstoff
100 „	„	0,1400 g	„
6630 „	„	9,2060 g	„

26. Versuch vom 24.–25. Nov. Diabetes insipidus, Menge 7617, 1,003.

In je 5 ccm Harn wurden im 1. Versuche 2,2, im 2,4 ccm, im Mittel, 2,3 ccm der vorgelegten Säure verbraucht.

Es enthielten:			
5 cm	Harn	0,00805 g	Stickstoff
100 „	„	0,1610 g	„
7617 „	„	12,2633 g	„

27. Versuch. Am 2.–3. März 1902 wird der Versuch wiederholt, und bei der Wiederholung die doppelte Menge Harns verwendet. Die Harnmenge an diesem Tage betrug 8750 ccm, die Dichte 1,003, die Reaction war schwach sauer.

Je 10 ccm Harn wurden dem Kjedahlverfahren unterworfen; im I. Versuche wurden 5,5, im II. 5,4 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht, im Mittel demnach 5,45 ccm. 10 ccm Harn enthielten 0,019075 g Stickstoff.

In:				
5 ccm	Harn	waren	0,009537 g	Stickstoff
100 „	„	„	0,19075 g	„
8750 „	„	„	16,69052 g	„

enthalten.

Durch 28 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure wird aus 10 ccm Harn die gesammte durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanz entfernt.

Der Niederschlag von je 10 ccm Harn in gewöhnlicher Weise dem Kjedahlverfahren unterworfen, neutralisirt im I. Versuche 0,3, im II. 0,2 ccm von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure, im Mittel also 0,25 ccm, der Niederschlag von 10 ccm Harn enthielt 0,000875 g Stickstoff.

In Niederschlage von:

5 ccm	Harn	waren	0,0004375 g	Stickstoff
100 „	„	„	0,00875 g	„
8750 „	„	„	0,765625 g	„ enthalten.

100 ccm Harn werden mit 280 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, das Volumen des Filtrates beträgt 370, nach Kalkzusatz 375 ccm, in 375 ccm Filtrat sind 97,3684 ccm Harn enthalten, von 40 ccm Filtrat entsprechend 10,3859 ccm Harn, welche nach Schöndorff verarbeitet werden, werden 2,7 ccm von der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht; es enthielten 10,3859 ccm Harn 0,00945 g Harnstoffstickstoff.



In 5 ccm Harn sind demnach 0,004549 Harnstoffstickstoff
100 " " " " 0,09098 " = 0,194970 g
8750 " " " " 7,96075 " = 17,0598872 g
Harnstoff enthalten.

Je 40 ccm Filtrat entsprechend 10,3859 ccm Harn werden dem Kjedahlverfahren unterworfen, in beiden Versuchen werden von den vorgelegten 10 cm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 5,5 ccm verbraucht. Es enthalten 10,3859 ccm Harn im Filtrate II: 0,01925 g Stickstoff.

Im Filtrate II von:

5 ccm Harn sind 0,00926 g Stickstoff
100 " " " 0,1852 g "
8750 " " " 16,2050 g "

47,70 pCt. des Gesammten, 49,13 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestehen aus Harnstoff.

Von den in 100 ccm enthaltenen Stickstoff per 0,19075 g besteht aus Niederschlagstickstoff: 0,00875, aus Harnstoffstickstoff 0,009537 aus Amidosäuren-Stickstoff 0,09422 g,

5 ccm Harn enthielten 0,009537 g Stickstoff, im Niederschlag von 5 ccm Harn waren 0,00875 g, im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,00926 g, in Summa also 0,0096075 enthalten, daher die Differenz + 0,000,1605.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,009537 g in 5 ccm Harn aus:

Niederschlagstickstoff . . 4,58739 pCt.
Harnstoffstickstoff . . . 47,69948 "
Amidosäurenstickstoff . . 49,39813 "

demnach ein Plus von 1,68490 pCt., was unter die unvermeidlichen Versuchsfehler entspricht.

28. Versuch. Am 13.—14. März wird der Versuch neuerdings wiederholt. Harnmenge an diesem Tage 7450, Dichte 1,003.

Je 10 ccm Harn verbrauchen beim Kjedahlverfahren im I. Versuche 5, im II. 5,2, im Mittel 5,1 ccm der vorgelegten Säure.

5 ccm Harn enthielten 0,008925 g Stickstoff
100 " " " 0,1785 g "
7450 " " " 13,29825 g "

10 ccm Harn brauchen 28 ccm Phosphorwolframsäure zur Fällung; der Niederschlag in gewöhnlicher Weise verarbeitet verbraucht in beiden Bestimmungen 0,3 ccm der vorgelegten Säure, es sind im Niederschlag von 10 ccm 0,00105 g Stickstoff enthalten. Im Niederschlag von:

5 ccm Harn sind 0,000525 g Stickstoff
100 " " " 0,0105 g "
7450 " " " 0,78225 g "

enthalten.

Es werden 100 mit 280 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, das Volumen des Filtrates beträgt 365, nach Kalkzusatz 370 ccm, in 370 cm sind 96,0526 in 40 ccm Filtrat sind 10.38406 ccm Harn enthalten. 40 ccm nach Schöndorff verarbeitet verbrauchen zu einem Versuche 3,3 ccm der vorgelegten Säure, 10,38406 ccm Harn enthalten 0,01155 g Harnstoffstickstoff.



In: 5 ccm Harn sind 0,0053 g Harnstoffstickstoff
100 „ „ „ 0,1060 g „ = 0,22715 g Harnstoff
7450 „ „ „ 7,8970 g „ = 16,92327 g „
enthalten.

Je 40 ccm des Filtrates neutralisiren in beiden Versuchen je 5,3 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure, im Filtrate II von 10,38406 ccm Harn sind 0,01855 g Stickstoff enthalten.

Im Filtrat II von: 5 ccm Harn sind 0,0089 g Stickstoff
100 „ „ „ 0,1780 g „
7450 „ „ „ 13,2610 g „
enthalten.

In 100 ccm Harn sind 0,1785 g N enthalten, davon entfallen auf den Niederschlag-N 0,0105, auf den Harnstoff-N 0,1060, auf den Amidosäuren-N 0,0720 g; in 5 ccm Harn sind 0,008925, im Niederschlag + Filtrat II 0,009425 g Stickstoff enthalten, die Differenz + 0,000500, 59,38 pCt. des Gesammtstickstoffes, 59,55 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestehen aus Harnstoff.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,008925 g in 5 ccm Harn

aus Niederschlag-Stickstoff . . 5,88235 pCt.,
„ Harnstoff- „ . . 59,38375 „
„ Amidosäuren- „ . . 40,33614 „

demnach ein Plus von 5,60224 pCt., was den unvermeidlichen Versuchsfehlern entspricht.

29. Versuch vom 21.—22. März. Harnmenge 7800, Dichte 1,005.

Je 10 ccm Harn werden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. Im I. Versuche wird 5,1, im II. 5,2 ccm, im Mittel 5,15 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. 10 ccm Harn enthielten 0,018025 g Stickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,0090125 g Stickstoff,
„ 100 „ „ „ 0,18025 g „
„ 7800 „ „ „ 14,05950 g „ enthalten.

Durch 29 ccm Phosphorwolframsäure wurde die ganze Menge der durch dieses Reagens fällbaren Substanzen aus 10 ccm Harn ausgefällt.

Der Niederschlag von je 10 ccm Harn dem Kjeldahlverfahren in bekannter Weise unterworfen, ergab, dass von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure in beiden Versuchen je 0,4 ccm der Säure verbraucht wurden; es enthielt der Niederschlag von 10 ccm Harn 0,0014 g Stickstoff.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn waren 0,0007 g Stickstoff,
100 „ „ „ 0,0140 g „
7800 „ „ „ 1,092 g „ enthalten.

100 ccm Harn wurden mit 290 ccm Phosphorwolframsäure versetzt. Das Volumen des Filtrates betrug 375, nach Kalkzusatz 380 ccm, welche 96,15384 ccm Harn enthielten. Dreimal je 40 ccm dieses Filtrates, welche 10,12145 ccm Harn entsprachen, wurden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen; im I. Versuche wurden von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 3, im II. 2,8, im III. 2,9 ccm verbraucht, im Mittel 2,9 ccm. Es enthielten 10,12145 ccm Harn 0,01015 Harnstoffstickstoff.



In	5 ccm Harn waren	0,00501	Harnstoffstickstoff,		
„	100 „ „ „	0,1002	„	= 0,2147286 g	Harnstoff,
„	7800 „ „ „	7,8156	„	= 16,7488308 g	„ enthalten.

Je 40 ccm des gleichen Filtrates werden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. In beiden Versuchen werden 5 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es enthalten 10,12145 ccm Harn im Filtrate II 0,0175 g Stickstoff.

Im Filtrate II von	5 ccm Harn sind	0,00864 g	Stickstoff,
„	100 „ „ „	0,17280 g	„
„	7800 „ „ „	13,4784 g	„ enthalten.

55,70 pCt. des Gesammtstickstoffes, 57,99 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestehen aus Harnstoff. In 100 ccm Harn waren 0,18025 g Stickstoff enthalten. Davon entfielen auf den Niederschlagstickstoff 0,014, auf den Harnstoflstickstoff 0,1002, auf den Amidosäurenstickstoff 0,0726 g. In 5 ccm Harn waren 0,0090125, im Niederschlag von 5 ccm 0,0007, im Filtrate 0,00864 g Stickstoff = 0,00934 enthalten, daher die Differenz + 0,0002875. Es bestanden demnach von der Gesammtstickstoffmenge in 5 ccm Harn per 0,0090125 g

aus Niederschlag-Stickstoff . .	7,76699	pCt.
„ Harnstoff- „ . .	55,70041	„
„ Amidosäuren „ . .	40,27739	„

demnach 103,74479 pCt.; es werden um 3,74470 pCt. zu viel gefunden, was wohl in die Fehlergrenzen fällt.

Es fällt zunächst auf, dass die Werthe für die Ausscheidung des gesammten Stickstoffes grossen Schwankungen unterliegen, 9,30—16,90 g, Der Procentgehalt des Harns an Stickstoff zeigt eine grössere Uebereinstimmung, 0,14—0,18 pCt.

Weiter ist sehr bemerkenswerth, dass die Werthe für den Harnstoff in Beziehung zu dem Gesammtstickstoff sehr gering sind, ja, dass in der 1. Beobachtung der Werth für die Amidosäuren (49,40 pCt.) sogar den Werth für den Harnstoff (47,70 pCt.) übersteigt; während in den beiden letzten Beobachtungen der Werth für den Harnstoff steigt (59,28, 55,70 pCt., dagegen der Werth für die Amidosäuren (40,34, 44,17 pCt.) sinkt. Dementsprechend sind auch die absoluten Werthe an Amidosäuren in der Tagesmenge sehr gross, ja grösser als bei der Leukämie, und zwar betragen sie 8,2, 5,7 und 5,4 g. Es zeigen diese Beobachtungen, dass der bis jetzt wenig studirte Stoffwechsel beim Diabetes insipidus sich in dem Sinne ändert, dass ein sehr bedeutender Theil des dem Organismus zur Verfügung stehenden Stickstoffes nicht zu Harnstoff verarbeitet wird, sondern bereits in der Form der Amidosäuren oder ähnlicher Producte aus dem Organismus ausgeschieden wird; nach älteren Beobachtungen von Pouchet[1]) müsste man insbesondere an Allantoin denken.

1) Pouchet bei Huppert, l. c.

X. Pneumonie.

Ich verfüge nur über zwei Beobachtungen, von welchen keine Beobachtung darauf Anspruch machen kann, tadellos durchgeführt zu sein; trotzdem führe ich dieselben an, weil sie, in den Reihen mit den anderen Beobachtungen zusammengehalten, sich sehr wohl auch verwerthen lassen.

Fall XIX.

30. Versuch, 31. Dec. bis 1. Jan. 1902, Pneumonia crouposa, Diplokokkeninfection in der Krise, Temperatur:

am 31. Dec. 8 a. M.: 39,1 10: 38 12 M.: 38,6° C.
am 31. Dec. 2 Nm.: 39,2 4 Nm.: 39,4 6 Nm.: 38,8 8 Nm.: 39,4° C.
am 1. Jan. 8 a. M.: 37,4 10: 37,3 12 M.: 36,4° C.
am 1. Jan. 2 Nm.: 36,9 4 Nm.: 36,8 6 Nm.: 36,7 8 Nm.: 36,9° C.
Harnmenge: 1870, Dichte 1,013, Reaction amphoter.

Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen. Eine Analyse geht zu Grunde; in der 2. finden wir, dass 11,3 ccm der vorgelegten Säure verbraucht wurden.

Es enthalten demnach 5 ccm Harn 0,03955 g Stickstoff.
" " " 100 " " 0,7910 g "
" " " 1870 " " 14,7917 g "

Vorversuche ergeben, dass durch Zusatz von 12 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure in 5 ccm Harn die gesammte durch dieses Reagenz fällbare Substanz ausgefällt wird.

Es werden je 5 ccm mit 12 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, der Niederschlag abfiltrirt und mit verdünnter Schwefelsäure chlorfrei gewaschen. Von der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure werden im I. Versuche 0,7, im II. Versuche 0.6, im Mittel demnach 0,65 ccm verbraucht.

Es sind demnach im Niederschlage von 5 ccm Harn 0,002275
100 " " 0,0455
1840 " " 0,85085 g Stickstoff enthalt.

Es werden 50 ccm Harn mit 120 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt, nach 24 Stunden abfiltrirt; das Volumen des Filtrates betrug 160 ccm, welche 47,05822 ccm Harn enthielten, nach Kalkzusatz betrug es 155 ccm. Es entsprachen demnach 20 ccm des Filtrates 6,07210 ccm Harn. Je 20 ccm dieses Filtrates wurden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen; im I. Versuche wurden 9,4 ccm, im II. 8,6, im Mittel 9 ccm der vorgelegten Säure verbraucht. Es waren demnach in 6,07210 ccm Harn 0,0315 g Harnstoff-Stickstoff enthalten.

In 5 ccm Harn waren 0,025938 Stickstoff als Harnstoff
100 " " " 0,51876 " " " = 1,1117 g Harnstoff
1870 " " " 9,700812 " " " = 20,7888 g "
enthalten.

Je 20 ccm desselben Filtrates werden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen. In beiden Versuchen werden 11,7 ccm der vorgelegten $^1/_4$-Normalschwefelsäure ver-



braucht. In 6,07210 ccm Harn sind 0,04095 g Stickstoff enthalten, demnach im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,033719 g Stickstoff

100 „ „ 0,67438 g „

1870 „ „ 12,610906 g „

Von dem Gesammtstickstoff des Harnes bestanden aus Harnstoff 65,88 pCt., von dem durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren: 76,92 pCt.

Im Niederschlage von 5 ccm Harn waren 0,002275, im Filtrate II entsprechend 5 ccm Harn 0,033719 enthalten. Es ergiebt sich demnach eine Differenz von 0,00355 pCt. zwischen dem Gehalt des Niederschlages + dem Gehalte des Filtrates und dem Gehalte an Gesammtstickstoff des Harnes.

Die Vertheilung des Stickstoffes in 100 ccm Harn zeigen folgende Zahlen, von dem Gesammtstickstoff per 0,7910 g waren im Niederschlage 0,0455, 0,51876 g waren Harnstoffstickstoff und der Rest des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes 0,15562 (0,67438 — 0,51876) ist auf die vorhandenen Amidosäuren zu beziehen.

Es bestanden demnach von der Gesammtmenge 0,791 g

aus Purinkörper-Ammoniak-Eiweissstickstoff 5,7522

„ Harnstoffstickstoff 65,5828

„ Amidosäuren-Stickstoff 19,6738

demnach 91,0088 pCt. von 8,9912 pCt. lässt sich nicht angeben, in welchem Theile sie enthalten sind. Die Fehler waren hier gross, was auch die einzelnen Bestimmungen zeigen, z. B. die grosse Differenz bei den Bestimmungen des Harnstoffes, desgleichen ist auch ein Fehler gemacht worden bei dem Kalkzusatze.

Sehr interessant ist dann Versuch 31, es handelte sich um eine croupöse Pneumonie und eine acute Nephritis, welche zu einer chronischen Nephritis sich hinzugesellte, welche Auffassung des Falles auch durch die Autopsie bestätigt wurde, leider konnte der Versuch nicht wiederholt werden, da im Verlaufe des 7. Jan. die Kranke starb.

Fall XX.

31. Versuch vom 5.—6. Jan. 1902. Menge 165 ccm, Dichte 1,035.

Es werden je 5 ccm des Harns dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. In beiden Versuchen werden von der vorgelegten Säure 16,9 ccm verbraucht.

Es enthalten demnach 5 ccm Harn 0,05915 g Stickstoff

100 „ „ 1,183 g „

165(?) „ „ 1,95195 g „

Vorversuche ergeben, dass durch 30 ccm Phosphorwolframsäure aus 5 ccm dieses Harnes die gesammte durch Phosphorwolframsäure-Salzsäure fällbare Substanz ausgefällt wird.

25 ccm Harn wurden mit 150 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt. Es resultiren 150 ccm Filtrat, welche 21,4291 ccm Harn entsprechen, nach Zusatz



von Kalk beträgt das Volumen 155 ccm; 20 ccm dieses Fitrates entsprechen 2,76504 ccm Harn.

Es werden je 20 ccm dieses Filtrates dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen, im I. Versuche werden 3,4, im II. 3,7 ccm der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel 3,55 ccm. Es enthielten demnach 2,76504 ccm Harn 0,012225 g N.

Es waren demnach in

5 ccm	Harn	0,022468 g	Harnstoffstickstoff	
100 ,,	,,	0,44936 g	,,	= 0,962978 g Harnstoff
165(?) ,,	,,	0,741544 g	,,	= 1,803346 g ,,

enthalten.

Je 20 ccm des gleichen Filtrates wurden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen; es wurden in je 20 ccm Filtrat entsprechend 2,7650 ccm Harn gefunden, dass im I. Versuch 4,6 ccm, im II. 4,7 ccm, im Mittel 4,65 ccm Säure verbraucht wurden. 2,76504 ccm Harn enthielten 0,015775 g Stickstoff.

Es waren im Filtrate II von	5 ccm Harn enthalten	0,029356 g Stickstoff
,, ,, ,, ,, ,, ,,	100 ,, ,, ,,	0,58712 g ,,
,, ,, ,, ,, ,, ,,	165 ,, ,, ,,	0,968748 g ,,

Von 1,183 g des Gesammtstickstoffes in 100 ccm waren im Harnstoff 0,44936, und als Amidosäuren (Differenz zwischen Harnstoff-N und Kjeldahl-N im Filtrate) 0,13776 g.

Von 100 g des Gesammt-N bestanden aus Harnstoffstickstoff 37,9847, aus Amidosäuren-Stickstoff 11,64497 und 76,34 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Im Versuche 30 ist der etwas hohe pCt.-Werth für die Amidosäuren (19,67 pCt.) und der entsprechend geringe Werth (65,58 pCt.) für den Harnstoff auffällig.

Der Versuch 31 ist nicht vollständig, da die Bestimmung des Niederschlag-Stickstoffes fehlt; zeigt aber, dass trotz einer bestehenden Pneumonie der Fall in Bezug auf die Ausscheidung des Harnstoffes sich so verhält wie ein Fall von schwerer Nierenaffection, da die Gesammtausscheidung des Harnstoffes, wie in Beobachtung 1, 2, 3 und 9 eine minimale bloss 1,8 g war!

In Bezug auf das Verhalten der einzelnen Componenten der Stickstoffausscheidung bei der Diplokokkenpneumonie haben wir also aus aus diesen Fällen einen erschöpfenden Aufschluss nicht erhalten.

Ich kann nur im allgemeinen sagen, dass es scheint, dass die Diplokokkenpneumonie zu jenen Prozessen gehört, welche zu keiner wesentlichen Aenderung des Stickstoffwechsels führen dürften in dem Sinne, dass an Stelle des Harnstoffstickstoffes andere Componenten treten.

Weitere Beobachtungen an verschiedenen Fällen von Diplokokken-Pneumonie in verschiedene Stadien müssen uns erst Aufschluss bringen.

XI. Tuberculose.

Ausser Fall IV Versuch 7, bei welchen Amyloiddegeneration der Niere neben Lungentuberculose bestand, habe ich bloss noch in diesem



Versuche eine chronische Tuberculose der Lunge — mit Fieber verlaufend — untersucht.

Fall XXI.

32. Versuch vom 23.—24. Dez. 1901.

Lungen-Tuberculose mit Fieber. Menge des Harns: 740 ccm Dichte mittelst des Urometers 1,013, mittelst des Pyknometer: 1,01162 bei 20° C. Gefrierpunkt 0,96.

Es werden je 5 ccm Harn der Gesammt-N-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen. Im I. Versuche werden 14,2 im II. 13,9 ccm der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel 14,05 ccm.

Es enthielten	5 ccm Harn	. . . . .	0,049175	
	100 „ „	. . . . . .	0,9835	
	740 „ „	. . . . . .	7,2779	g Stickstoff.

Vorversuche ergaben, dass auf Zusatz von 15 ccm Phosphorwolframsäure zu 5 ccm Harn die gesammte fällbare Substanz gefällt wurde. In dem abfiltrirten und mit verdünnter Schwefelsäure chlorfrei gewaschenen Niederschlag, welches der N-Bestimmung nach Kjeldahl unterworfen wurde, wurden von der vorgelegten Säure im I. Versuche 1,7 im II. 1,4, im Mittel 1,55 ccm verbraucht.

Es enthielt demnach der Niederschlag von	5 ccm Harn:	0,005425	g Stickstoff
	100 „ „	0,1085	„
	740 „ „	0,8026	„

50 ccm wurden mit 150 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure versetzt, nach 24 Stunden abfiltrirt, das Volumen des Filtrates betrug 185 ccm, welche 46,25 ccm Harn enthielten, nach Kalkzusatz war das Volumen das gleiche geblieben; es entsprachen also 20 ccm Filtrates 5 ccm Harn.

Je 20 ccm des Filtrates wurden nach Schöndorff verarbeitet. Es wurden im I. Versuche 8 im II. 7,4 im Mittel also 7,7 ccm der vorgelegten $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure verbraucht.

Es enthielten demnach	5 ccm	0,02695 g Stickstoff als Harnstoff		
	100 „	0,5390	„ „ „	= 1,15507 g Harnstoff
	740 „	3,9886	„ „ „	= 8,54756 „

Je 20 ccm des gleichen Filtrates wurden dem Kjedahlverfahren unterworfen. Im I. Versuche wurden 10,7 im II. 9,8 der vorgelegten Säure verbraucht, im Mittel 10,25 ccm.

Es enthielten demnach im Filtrate II	5 ccm Harn:	0,035875	g Stickstoff
	100 „ „	0,7175	„
	740 „ „	5,3095	„

Von dem Gesammtstickstoff des Harnes bestanden demnach 54,8042 pCt. aus Harnstoff, der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff bestand zu 75,123 pCt aus Harnstoff.

Falls die Analysen mit der nöthigen Exaktheit ausgeführt wurden, muss die Menge des in 5 ccm gefundenen Gesammtstickstoffes gleich sein der Menge des im Niederschlage von 5 ccm Harn gefundenen Stickstoffes + der Menge des im Filtrate II gefundenen Stickstoffes. Die Die erstere Menge beträgt 0,049175 g, die letztere 0,041300. Es ergiebt sich demnach eine Differenz von 0,007875 g.

Die Vertheilung des Stickstoffes in 100 ccm Harn zeigen folgende Zahlen von dem Gesammtstickstoff per 0,9835 g in 100 ccm Harn bestanden aus Niederschlagstickstoff 0,1085 g, 0,539 g waren Harnstoff-Stickstoff, der Rest des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes (0,7175—0,539) 0,1785 g aus Amidosäurenstickstoff.

Es bestanden demnach von dem Gesammtstickstoff (Menge in 100 ccm : 0,9835 g)

aus Niederschlag-Stickstoff	. . . . .	11,032028 pCt.
„ Harnstoff- „	. . . . .	54,8042 „
„ Amidosäuren- „	. . . . .	18,14844 „

demnach 82,98463 pCt, 16,015 pCt Stickstoff sind bei diesem Versuche in Verlust gerathen.

Wenngleich auch dieser Versuch wegen der offenbar relativ grossen Fehler, welche bei seiner Ausführung gemacht worden sind nicht als vollständig einwandsfrei gelten kann, so ersieht man doch aus den Zahlen, dass bei schwer fiebernden Fällen von Lungentuberculose

1. die Gesammtausscheidung des Stickstoffes gering ist

2. die Vertheilung des Stickstoffes sich zu Ungunsten des Harnstoffes zu wenden scheint, indem sowohl die Ausscheidung des Purinkörper-Ammoniakstickstoffes (11,03 pCt.) als auch der Amidosäurenstickstoff eine Erhöhung (18,15 pCt.) aufweist. Auch hier werden erst weitere Versuche Klarheit bringen; sehr bemerkenswerth ist es allerdings, dass in beiden Fällen von Tuberculose der Werth für den Niederschlagstickstoff also für die Purinkörper-Ammoniak etc.-N in pCt. der höchste der ganzen Reihe ist, im Falle V 17,39 pCt. (24,69—7,3 pCt.) in diesem Falle 11,03 pCt.

XII. Tetanus puerperalis.

Fall XXII.

33. Versuch vom 13.—14. Nov. 1902.

Harnmenge 252 ccm, Dichte 1,030, mittels des Piknometers bestimmt 1,03127 bei 21 ° C. Gefrierpunkt —2,04 ° C. Es wird noch bemerkt, dass der Harn etwas Eiweiss enthält.

Je 5 ccm des Harns werden der Gesammtstickstoffbestimmung nach Kjeldahl unterworfen.

In beiden Versuchen werden von den vorgelegten 40 ccm 1/4 Normalschwefelsäure 29,9 ccm verbraucht.

Es enthielten demnach	5 ccm	0,10465 g	Stickstoff
	100 „	2,093 „	„
	252 „	5,27436 „	„

5 ccm Harn bedürfen 45 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure, um die gesammte durch dieses Reagens fällbare Substanz auszufällen. Der erhaltene Niederschlag wird chlorfrei gewaschen und wir finden im ersten Versuche — der zweite geht verloren —, dass von den vorgelegten 30 ccm 1/4 Normalschwefelsäure 1,7 ccm verbraucht wurden.



Im Niederschlag von 5 ccm Harn sind 0,00598 g Stickstoff
„ 100 „ „ „ 0,1190 „ „
„ 552 „ „ „ 0,29988 „ „ enthalten.

Es werden 25 ccm Harn mit 325 ccm des Reagens versetzt, die Menge des Filtrates beträgt 225 ccm, welche 22,5 ccm Harn enthalten, nach dem Kalkzusatz beträgt das Volumen 230 ccm. Je 20 ccm dieses zweiten Filtrates, welche 1,95652 ccm Harn entsprechen, werden dem Verfahren nach Schöndorff und je 20 ccm dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen.

Bei der Bestimmung nach Schöndorff geht eine Beobachtung verloren, bei der zweiten finden wir, dass von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 21,3 ccm wiedergefunden und 8,7 ccm verbraucht wurden. Es enthält demnach 1,95652 ccm Harn 0,03045 g Stickstoff als Harnstoff. Es waren in

5 ccm Harn 0,077816 g Stickstoff als Harnstoff
100 „ „ 1,55632 „ „ „ „ = 3,3351509 g Harnstoff
252 „ „ 3,92193 „ „ „ „ = 8,404788 „ „

Im Filtrate II wurden nach dem Verfahren von Kjeldahl in je 20 ccm entsprechend 1,97952 ccm Harn gefunden je 0,03570 g Stickstoff, da von den vorgelegten 40 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure je 29,8 ccm wiedergefunden und 10,2 ccm zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht wurden.

Es waren demnach im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,0912333 g Stickstoff
„ 100 „ „ 1,824668 „ „
„ 252 „ „ 4,59816336 „ „ enthalten.

Von dem Gesammtstickstoff des Harnes bestanden 74,36 pCt., von den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen 85,79 pCt. aus Harnstoff.

Im Niederschlage von 5 ccm Harn waren 0,00589, im Filtrat II von 5 ccm Harn 0,0902234 g, in Summa 0,0972134 g Stickstoff enthalten, es ergiebt sich demnach eine Differenz von 0,007436677 g.

Die Vertheilung des Stickstoffs in 100 ccm Harn zeigt folgende Zahlen: Von dem Gesammtstickstoff in 100 ccm Harn per 2,093 g waren im Niederschlag 0,1190 g im Harnstoff, 1,55632 g und der Rest (1,824668 —1,55632) Stickstoff 0,268248 g als Amidosäuren enthalten.

Es bestanden demnach von der Gesammtmenge des Stickstoffes per 2,093 in 100 ccm Harn

aus Purinkörper-Ammoniak-Eiweissstickstoff 5,68561 pCt.
„ Harnstoffstickstoff . . . . 74,35833 „
„ Amidosäuren-Stickstoff . . . . 12,82121 „

Demnach: 92,86515 pCt. von 7,13485 pCt. lässt sich nicht angeben, in welchem Antheil selbe sich befinden, und zeigt diese Zahl die Fehlergrenze des Versuchs an.

Es wird hier bemerkt, dass vom 14.—15. Februar noch 42 ccm Harn zur Untersuchung vorlagen, welche eine Dichte von 1,040 autwiesen und einen Gesammtgehalt an Stickstoff von (mindestens) 2,90 pCt., da die gesammte vorgelegte Säure (42,3 ccm) verbraucht wurden.

Diese Beobachtung zeigt, dass der Procentgehalt des Harns an Gesammtstickstoff, desgleichen an Harnstoff bedeutend erhöht ist. Der

Harn wird also wie bei allen acuten Erkrankungen concentrirt ausgeschieden; eine Vermehrung an Niederschlagstickstoff (5,69 pCt.), desgleichen eine wesentliche Vermehrung des Amidosäurenstickstoffs (12,8 pCt.), welche sich in einer wesentlichen Verschiebung des einzelnen bestimmten Componenten des Stickstoffs äussern würde, tritt nicht ein. Die Hauptmenge des Stickstoffs verlässt wie bei einer Reihe hier aufgeführter Krankheiten, als den Nierenaffectionen, der Akromegalie, der Anchylostoma-Anämie, auch beim Tetanus puerperalis, in Form von Harnstoff den Körper; allerdings beträgt die Menge des Stickstoffes, welche nicht als Harnstoff ausgeschieden wurde, immerhin 25,64 pCt.

XIII. Typhus abdominalis.

Fall XXIII, XXIV, XXV.

34. Versuch vom 10.--11. März 1902.

Typhus abdominalis im Stadium der Lysis. Fieber zwischen 37,8 bis 39,7 ° C. Reaction des Harns sauer, Menge 760, Dichte 1,030.

Je 5 ccm Harn dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen, verbrauchen in beiden Versuchen von den vorgelegten 40 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 32,1 ccm und 7,9 ccm werden wiedergefunden.

Es enthielten 5 ccm Harn 0,11235 g Stickstoff
100 „ „ 2,2470 „ „
760 „ „ 17,07720 „ „

Durch 32 ccm Phosphorwolframsäure wird aus 5 ccm Harn die gesammte, durch dieses Reagens fällbare Substanz gefällt.

Der Niederschlag, in bekannter Weise verarbeitet, neutralisirt von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure in beiden Versuchen genau 2 ccm, und 28 ccm der vorgelegten Säure werden wiedergefunden.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn sind 0,0070 g Stickstoff
„ 100 „ „ „ 0,1400 „ „
„ 760 „ „ „ 1,0640 „ „ enthalten.

50 ccm Harn werden mit 320 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, nach 24 Std. filtrirt, das Volumen des Filtrates beträgt 335, nach Kalkzusatz 340 ccm. In den 340 ccm sind 45,27627, in 20 ccm Filtrat 2,66295 ccm Harn enthalten.

Je 20 ccm dieses Filtrates werden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen; in beiden Versuchen werden von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure 10,6 ccm wiedergefunden, daher 9,4 ccm verbraucht. 2,66295 ccm Harn enthielten 0,3290 g Harnstoffstickstoff. Es waren demnach in

5 ccm Harn 0,06177 g Harnstoffstickstoff
100 „ „ 1,23540 „ „ = 2,547463 g Harnstoff
760 „ „ 9,38904 „ „ = 20,120712 „ „
enthalten.

Je 20 ccm des Filtrates wurden dem Kjeldahl-Verfahren unterworfen, in beiden Versuchen wurden von den vorgelegten 20 ccm 4,5 ccm wiedergefunden und 15,5 ccm zur Neutralisation verbraucht.

20 ccm des Filtrates II, entsprechend 2,66295 ccm Harn, enthielten 0,05425 g Stickstoff.



Im Filtrate II von 5 ccm Harn waren 0,10186
„ 100 „ „ „ 2,03720
„ 760 „ „ „ 15,48272 enthalten.

54,9799 pCt. des gesammten, 60,6425 pCt. des nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Von den in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 2,2470 g bestanden aus Niederschlagstickstoff 0,1400, aus Harnstoffstickstoff 1,23540, aus Amidosäurenstickstoff 0,80180 g. In 5 ccm Harn waren 0,11235 g enthalten, im Niederschlag 0,007, im Filtrat II 0,10186, in Summa 0,10886, daher die Differenz —0,00349.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,11235 g in 5 ccm Harn:

aus Niederschlagstickstoff 6,2305 pCt.
„ Harnstoff „ 54,9799 „
„ Amidotäuren „ 35,6831 „

in Summa 96,8935 pCt., und 3,1065 pCt. zeigen die Fehler dieses Versuches an.

35. Versuch vom 14.—15. März. Sehr schwerer Fall von Abdominaltyphus in der IV. Woche, welcher am 22. Krankheitstage mit dem Tode abgeht.

Temperatur am 14.—15. März zwischen 38,3—40,1° C. Harnmenge 1360 ccm, Dichte 1,016 Reaction sauer.

5 ccm Harn werden dem Kjedahlverfahren unterworfen. Von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure werden 16,3 ccm wiedergefunden und 13,7 ccm verbraucht.

5 ccm Harn enthalten . . . 0,04795 g Stickstoff
100 „ „ „ . . . 0,959 g „
1360 „ „ „ . . . 13,0424 g „

5 ccm Harn verbrauchen zur vollkommenen Ausfällug der durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen 16 ccm des Reagenzes. Der Niederschlag von 5 ccm Harn wird in bekannter Weise verarbeitet. Wir finden, dass im I. Versuche 1,1, im II. 1,2 der vorgelegten Säure verbraucht werden, im Mittel 1,15 ccm.

Im Niederschlag von 5 ccm Harn waren 0,004025 g Stickstoff
100 „ „ „ 0,08050 g „
1360 „ „ „ 1,0948 g „ enthalten.

50 ccm Harn werden mit 160 ccm Phosphorwolframsäure versetzt. Das Volumen des Filtrats betrug 185, noch Kalkzusatz 190 ccm. In 190 ccm Filtrat waren 44,0476 ccm Harn enthalten: je 20 ccm dieses Filtrates entsprachen 4,63638 ccm Harn. Die Bestimmung des Harnstoffes nach Schöndorff wurde hier 4 mal mit 20 ccm Filtrat ausgeführt. Wir fanden, dass von den vorgelegten 10 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsänre im I. Versuch 6,6, im II. 6,5, im III. 6,6, im IV 6,5 im Mittel also aus 4 Versuchen 6,55 ccm verbraucht worden sind. 4,63638 ccm Harn enthalten demnach 0,022925 g Harnstoffstickstoff.

In 5 ccm Harn waren 0,02472 g Harnstoffstickstoff
100 „ „ „ 0,4944 „ „ = 1,05949 Harnstoff
1360 „ „ „ 6,72384 „ „ = 14,40906 enthalten.

Je 20 ccm des Filtrates wurden dem Kjeldahlverfahren unterworfen. In beiden Versuchen werden 11,6 ccm von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht. 4,63638 ccm enthielten 0,04060 g Stickstoff.



Im Filtrate II von	5 ccm Harn waren	0,04378
„ „ „	100 „ „ „	0,8756
„ „ „	1360 „ „ „	11,90816.

51,5537 pCt. des gesammten, 56,4611 pCt. des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Von den in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 0,959 g bestanden aus Niederschlagstickstoff 0,0805, aus Harnstoffstickstoff 0,4944 aus Amidosäurenstickstoff 0,3812 g.

In 5 ccm Harn waren 0,04795, in 5 ccm Niederschlag des Harns 0,004025, im Filtrate II von 5 ccm Harn 0,04378 in Summa: 0,047805 g Stickstoff enthalten, daher die Differenz — 0,000145.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,04795 g in 5 ccm Harn

aus Niederschlagstickstoff	 8,39416	pCt.
„ Harnstoff „	 51,5537	„
„ Amidosäuren „	 39,7497	„

also 99,69756 pCt. und 0,30244 zeigen die hier sehr geringen Fehler des Versuches an.

36. Versuch vom 4.—5. Mai. Typhus abdominalis in der II. Woche. Temperatur 38—39° C.

Harnmenge 1543 ccm, Dichte 1,021, Reaction sauer, der Harn enthält nur Spuren von Eiweiss.

Je 5 ccm Harn werden dem Kjeldahlverfahren unterworfen. Im I. Versuche werden 23,7, im II. 23,8 ccm von den vorgelegten 30 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht, im Mittel demnach 23,75 ccm. Es enthielten:

5 ccm Harn	0,083125 g	Stickstoff
100 „ „	1,662500 g	„
1543 „ „	25,652375 g	„

Durch 22 ccm Phosphorwolframsäure-Salzsäure wird die gesammte durch dieses Reagens fällbare Substanz ausgefällt. Der Niederschlag, in bekannter Weise verarbeitet, neutralisirt 0,6 ccm der vorgelegten $^1/_4$ Normalschwefelsäure. Der Controlversuch geht verloren.

Im Niederschlage von:

5 ccm Harn sind	0,00210 g	Stickstoff
100 „ „ „	0,0420 g	„
1543 „ „ „	0,64806 g	„

enthalten.

55 ccm Harn werden mit 242 ccm Phosphorwolframsäure versetzt, nach 24 Stunden filtrirt; das Volumen des Filtrates beträgt 265, nach Kalkzusatz 270; in 270 ccm sind 49,0740740 ccm Harn enthalten, in 20 ccm Filtrat sind 3,6351148 ccm Harn enthalten. Je 20 ccm dieses Filtrates werden dem Verfahren nach Schöndorff unterworfen; im I. Versuche werden 11,1, im II. 11 ccm von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure verbraucht, im Mittel 11,05 ccm. 3,6351148 ccm Harn enthielten 0,038675 g Harnstoffstickstoff. Es waren demnach in:

5 ccm Harn	0,053196 g	Harnstoffstickstoff	
100 „ „	1,063920 g	„	= 2,27998 g Harnstoff
1543 „ „	16,4162856 g	„	= 35,1801 g „

enthalten.



Je 3 mal 30 ccm Filtrat werden dem Verfahren nach Kjeldahl unterworfen. Wir finden, dass im Versuche I 16,2, im Versuche II 16,3, im Versuche III 16,3 von den vorgelegten 20 ccm $^1/_4$ Normalschwefelsäure zur Neutralisation des übergegangenen Ammoniaks verbraucht wurden, im Mittel demnach 16,26667 ccm; 3,6351148 ccm Harn enthalten, im Filtrate II 0,05693345 g Stickstoff. Im Filtrate II von:

5 ccm Harn waren	0,0783102 g	Stickstoff
100 „ „ „	1,5662040 g	„
1543 „ „ „	24,16652772 g	„

67,93 pCt. des gesammten Stickstoffes, 64 pCt. des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes bestanden aus Harnstoff.

Von den in 100 ccm Harn enthaltenen Stickstoff per 1,662500 bestanden aus Niederschlagstickstoff, 0,0420 aus Harnstoffstickstoff 0,686016, aus Amidosäurenstickstoff 0,5022840 g.

In 5 ccm Harn waren 0,083125, im Niederschlag von 5 ccm Harn 0,0021, im Filtrat II von cm 0,0793102, in Summa: 0,0804102 g N enthalten, daher die Differenz — 0,0027158.

Es bestanden von dem Gesammtstickstoff per 0,083125 g in 5 ccm Harn aus:

Niederschlagstickstoff . .	2,5263	pCt.
Harnstoffstoffstickstoff . .	63,9951	„
Amidosäurenstickstoff . .	30,2125	„

demnach 96,7339 pCt. und 3,2661 pCt. zeigen die Fehlerquellen des Versuches an.

Das Resultat dieser drei Versuche, welche — wie man aus dem Specialprotokolle sieht — in den einzelnen Analysen absolut untereinander stimmende Werthe ergaben, ist — wie ich glaube — äusserst interessant.

Tabelle 2.

No. des Versuches	Fall	Diagnose	Harnmenge in 24 h ccm	Dichte des Harns	Gefrierpunkt	Gesammtmenge des Stickstoffes in			Niederschlag-Stickstoff in		
						5 ccm	100 ccm	Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge
									II. Leber-		
11	VIII	Hypertrophische Lebercirrhose.	630	1,026 Urometer	—	0,0669	1,3370	8,4231	0,0049	0,0980	0,6174
12	IX	Hypertrophische Lebercirrhose.	1845	1,011 Urometer	—	0,0291	0,5810	10,7195	0,0018	0,0350	0,645[illegible]
									III. Phosphor-		
13	X	Phosphorvergiftung.	230	1,030 Urometer	—	0,0921	1,8410	4,2343	0,0072	0,1435	0,3301
14	X	do.	580	1,032 Urometer	—	0,0618	1,2355	7,1659	0,0053	0,1050	0,6090

Die Beobachtungen zeigen, dass beim typhösen Process ein grosser Theil der Eiweisskörper des Organeiweisses nicht in Harnstoff umgewandelt, sondern in anderer Form, als der der Amidosäuren, als des Leucins, des Tyrosins, der Hippursäure, oder anderer, uns unbekannter stickstoffhältiger Körper ausgeschieden wird. Der Einwand, dass vielleicht durch die Therapie diese Art der Ausscheidung bedingt wurde, ist hinfällig, da die Kranken keine Medikamente bekamen, sondern wie in allen Typhusfällen bloss Hydrotherapie angewendet wurde. Es wird weiter bemerkt, dass die Fälle in verschiedenen Stadien sich befanden — Fall XXIII war bereits im Ablaufe, Fall XXIV befand sich in der vierten Krankheitswoche, Fall XXV betraf einen Typhuskranken in der zweiten Krankheitswoche —, woraus sich schliessen lässt, dass diese Anomalie des Stoffwechsels in den verschiedenen Stadien der typhösen Erkrankung sich findet. Es wird Sache weiterer Untersuchungen sein, nachzuweisen, aus welchen stickstoffhaltigen Substanzen diese 30—29 pCt. des Gesammtstickstoffes, welche nicht als Harnstoff ausgeschieden werden, bestehen; es stehen diese Beobachtungen im Einklang mit älteren Angaben, so von v. Frerichs, Städeler und anderen Autoren, welche angeben, bei schweren Typhusfällen Tyrosin und Leucin im Harn gefunden zu haben.

Ich lasse nun zunächst in Tabelle II die Resultate in Uebersicht folgen, wobei ich bemerke, dass die Zahlen in den Tabellen vierstellig mit der üblichen Correctur eingestellt sind, um die Uebersicht zu erleichtern, und deshalb zwischen den Angaben der Tabellen und der einzelnen Versuche in Bezug auf die Gesammtmenge der einzelnen N-Körper sich geringe Differenzen finden müssen.

Tabelle 2.

Harnstoff-Stickstoff in			Harnstoff in		Gesammtmenge des nicht fällbaren Stickstoffes in			Gesammtmenge des Amidosäuren-Stickstoffes in			Von den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff besteht in Procenten aus Harnstoff	Von dem Gesammtstickstoff beträgt in Procenten der		
5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge		Niederschlag-Stickstoff	Harnstoff-Stickstoff	Amidosäuren-Stickstoff
erkrankungen.														
0,0372	0,7450	4,6922	1,5961	10,0555	0,0595	1.1896	7,4945	0,0222	0,4448	2,8022	62,61	7,33	55,71	33.24
0,0174	0,3480	6,4206	0,7458	13,7593	0,0263	0.5260	9,7047	0,0089	0,1780	3,2841	66,16	6,02	59,90	30,63
vergiftungen.														
0,0485	0,9700	2,2310	2,0787	4,7810	0,0852	1,7040	3.9192	0.0367	0,7340	1,6882	56,92	7.79	52,69	39,87
0,0379	0,7580	4,3964	1,6243	9,4214	0.0529	1,0580	6,1364	0,0150	0.3000	1,7400	71,64	8.50	61,35	24.28



No. des Versuches	Fall	Diagnose	Harnmenge in 24 ccm	Diehte des Harns	Gefrierpunkt	Gesammtmenge des Stickstoffes in 5 ccm	100 ccm	Tages-menge	Niederschlag-Stickstoff in 5 ccm	100 ccm	der Tages-menge
									IV. Leuk-		
15	XI	Leukaemie.	2660	1,013 Urometer	—	0.0303	0.6055	16.1063	0.0018	0,0350	0,931[illegible]
16	XII	Leukaemie.	1420	1.015 Urometer	—	0,0521	1,0430	14,8106	0,0025	0.0490	0.69[illegible]
								V.	Ankylostoma-		
17	XIII	Ankylostoma-Anaemie.	1040	1,022 Urometer	—	0,0455	0,8540	8,8816	0,0022	0,0455	0,473[illegible]
18	XIII	do.	1465	1,017 Urometer	—	0,0368	0,7350	10,7678	0,0025	0,0490	0,717[illegible]
19	XIII	do.	1750	1,015 Urometer	—	0,0264	0,5285	9,2488	0,0018	0,0350	0,612[illegible]
									VI. Akro-		
20	XIV	Akromegalie.	1165	1,0122 Pyknometer 1,014 Urometer	— 2,9	0,0418	0,8365	9,7452	0.0039	0,0770	0,897[illegible]
21	XIV	do.	1750	1,017 Pyknometer 1,015 Urometer	— 1,0	0.0284	0,5670	9,9225	0,0009	0,0175	0,30[illegible]
									VII. Morbus-		
22	XV	Morbus Basedowii.	1180	1,0195 Pyknometer 1,020 Urometer	— 1,42	0,0480	0.9590	11,3162	0,0035	0,0700	0,82[illegible]
							VIII.	Constitutionelle			
23	XVI	Syphilis Diplokokkenpneumonie.	520	1,020 Urometer	—	0.0683	1,3650	7,0980	0,0056	0,1120	0,582[illegible]
24	XVII	Lues Glukosurie.	860	1,040 Urometer	—	0,0651	1,3020	11,1972	0,0046	0,0910	0,78[illegible]
									IX. Diabetes		
25	XVIII	Diabetes insipidus.	6640	1,00216 Pyknometer 1,005 Urometer	— 0,4	0,0070	0,1400	9,2960	—	—	—
26	XVIII	do.	7617	1,003 Urometer	—	0,0081	0.1610	12.2633	—	—	—
27	XVIII	do.	8750	1.003 Urometer	—	0,0095	0,1908	16,6905	0,0004	0.0088	0,765[illegible]
28	XVIII	do.	7450	1.003 Urometer	—	0,0089	0,1785	13.2983	0,0005	0,0105	0,782[illegible]
29	XVIII	do.	7800	1,005 Urometer	—	0.0090	0.1803	14,0595	0,0007	0,0140	1,0920

Harnstoff-Stickstoff in			Harnstoff in		Gesammtmenge des nicht fällbaren Stickstoffes in			Gesammtmenge des Amidosäuren-Stickstoffes in			Von den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff besteht in Procenten aus Harnstoff	Von dem Gesammtstickstoff beträgt in Procenten der		
5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge		Niederschlag-Stickstoff	Harnstoff-Stickstoff	Amidosäuren-Stickstoff
ä m i e.														
.0162	0,3230	8,5918	0,6922	18,4122	0,0272	0,5430	14,4438	0,0110	0,220	5,8520	59,48	5,78	53,34	36,33
.0249	0,4980	7,0716	1,0672	15,1549	0,0489	0,9780	13,8876	0,0240	0,4800	6,8160	50,92	4,70	47,79	46,07
A n ä m i e.														
.0286	0,5720	5,9488	1,2258	12,7488	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
.0296	0,5922	8,7657	1,2691	18,5921	0,0324	0,6474	9,4844	0,0028	0,0552	0,8087	91,47	6,67	80,57	7,51
.0207	0,4132	7,2310	0,8855	15,5061	0,0233	0,4660	8,1550	0,0026	0,0528	0,9240	88,67	6,62	78,18	9,99
m e g a l i e.														
.0341	0,6816	7,9406	1,4607	17,0169	0,0370	0,7390	8,6094	0,0029	0,0574	0,6687	92,23	9,21	81,48	6,86
.0253	0,5054	8,8445	1.0831	18,9538	0,0269	0,5376	9,4080	0,0016	0.0322	0,5635	94,01	3,09	89,14	5,68
B a s e d o w i i.														
.0356	0,7120	8,4016	1,5258	18,2046	0,0424	0,8480	10,0064	0,0068	0,1360	1.6048	83,96	7.30	74,24	14,18
S y p h i l i s.														
.0467	0,9340	4,8568	2,0015	10,4081	0.0598	1,1956	6.2171	0,0130	0,2616	1,3603	78,12	8.21	68,42	19,16
.0385	0,7700	6,6220	1,6501	14,1909	0,0578	1,1550	9,9330	0,0193	0,3850	3,3110	66,67	6,99	59,14	29,57
i n s i p i d u s.														
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
.0045	0,0910	7,9608	0,1950	17,0599	0,0093	0,1852	16,2050	0,0047	0,0942	8,2425	49,13	4,59	47,70	49,40
.0053	0,1060	7,8970	0.2272	16,9233	0,0089	0,1780	13,2610	0,0036	0,0720	5,3640	59,55	5.88	59.38	40.34
.0050	0,1002	7,8156	0,2147	16,7488	0,0086	0,1728	13,4784	0,0036	0,0726	5.6628	57,99	7,77	55,70	40,28



No. des Versuches	Fall	Diagnose	Harnmenge in 24 h ccm	Dichte des Harns	Gefrierpunkt	Gesammtmenge des Stickstoffes in			Niederschlag-Stickstoff in		
						5 ccm	100 ccm	Tages-menge	5 ccm	100 ccm	der Tages-menge
									X. Pneu-		
30	XIX	Diplokokkenpneumonie.	1870	1,013 Urometer	—	0,0396	0,7910	14,7917	0,0023	0,0855	0,850
31	XX	Pneumonia croup., chron. Nephritis mit acut. Nachschub.	165	1,035 Urometer	—	0,0592	1,1830	1,9520	—	—	—
								XI. Tuberkulose			
32	XXI	Tuberculose mit Fieber.	740	1,01162 Pyknometer 1,013 Urometer	— 0,96	0,0492	0,9835	7,2779	0,0054	0,1085	0,802
									XII. Tetanus		
33	XXII	Tetanus puerperalis.	352	1,03127 Pyknometer 1,030 Urometer	— 2,04	0,1047	2,0930	5,2744	0,0060	0,1190	0,29[illegible]
									XIII. Typhus		
34	XXIII	Typhus abdominalis.	760	1,030 Urometer	—	0,1124	2,2470	17,0772	0,0070	0,1400	1,064
35	XXIV	Typhus abdominalis. (sehr schwerer Fall).	1360	1,016 Urometer	—	0,0480	0,9590	13,0424	0,0040	0,0805	1,094
36	XXV	Typhus abdominalis.	1543	1,021 Urometer	—	0,0831	1,6625	25,6524	0,0021	0,0420	0,648

Bevor ich nun auf die Schlussbetrachtung, welche sich aus diesen Beobachtungen ergeben, eingehe, sei es mir gestattet, noch einige Bemerkungen zu machen.

Die Beobachtungen, welche hier niedergelegt sind, sind, wie man ersieht, mit der grösstmöglichen Genauigkeit ausgeführt worden,[1]) es wurde immer mit Controlbestimmungen gearbeitet, ja dieselben Bestimmungen auch zwei- oder auch dreimal wiederholt; bei der Bestimmung des Harnstoffes nach Schöndorff wurden die Kölbchen genau $4^1/_2$ bis 5 Stunden auf 158—162 ° C. — grössere Schwankungen zeigte die Temperatur nie — erhitzt; der Einwand, dass die Zahlen für den Harnstoff gering, die Amidosäurenzahlen hoch ausgefallen sind, weil vielleicht

1) Ich habe mit Absicht auch schlechter stimmende Beobachtungen, so Beobachtung 5, 30, 32 aufgenommen, weil gerade bei Durchsicht dieser Beobachtungen sich zeigt, dass die Controlanalysen nicht entsprechend zu einander stimmten, daher Versuchsfehler unterliefen, welche das Resultat ungünstig beeinflussten.



Harnstoff-Stickstoff in			Harnstoff in		Gesammtmenge des nicht fällbaren Stickstoffes in			Gesammtmenge des Amidosäuren-Stickstoffes in			Von den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff besteht in Procenten aus Harnstoff	Von dem Gesammtstickstoff beträgt in Procenten der		
5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge	5 ccm	100 ccm	der Tagesmenge		Niederschlag-Stickstoff	Harnstoff-Stickstoff	Amidosäuren-Stickstoff
monie.														
0,0259	0,5188	9,7008	1,1117	20,7888	0,0337	0,6744	12,6109	0,0079	0,1556	2,9097	76,92	5,75	65,58	19,67
0,0225	0,4494	0,7415	0,9630	1,8033	0,0294	0,5871	0,9687	0,0069	0,1378	0,2273	76,34	—	37,98	11,64
der Lungen.														
0,0270	0,5390	3,9886	1,1551	8,5476	0,0359	0,7175	5,3095	0,0089	0,1785	1,1209	75,12	11,03	54,80	18,15
puerperalis.														
0,0778	1,5563	3,9219	3,3352	8,4048	0,0912	1,8247	4,5982	0,0134	0,2683	0,6761	85,29	5,69	74,36	12,82
abdominalis.														
0,0618	1,2354	9,3890	2,6474	20,1207	0,1019	2,0372	15,4827	0,0409	0,8018	0,6094	60,64	6,23	54,98	35,68
0,0247	0,4944	6,7238	1,0595	14,4091	0,0438	0,8756	11,9082	0,0191	0,3812	5,1844	56,46	8,39	51,55	39,75
0,0532	1,0639	16,4163	2,2800	35,1801	0,0783	1,5662	24,1665	0,0251	0,5023	7,7502	67,93	2,53	64,00	30,21

nicht aller Harnstoff zersetzt wurde, ist hinfällig, desgleichen wurden nur absolut frische Harne, in welchen also der Harnstoff nicht zersetzt war, verwendet, desgleichen die Ausfällung des Harns mit Phosphorwolframsäure auf das Genaueste regulirt. Kurz, dass ich sagen kann, dass, falls Schöndorff's Methode richtig ist, woran zu zweifeln wir vorläufig keinen Grund haben, auch die hier niedergelegten Beobachtungen richtig sind und richtig bleiben werden.

Aus den hier mitgetheilten 36 Untersuchungen, welche an 25 verschiedenen Krankheitsfällen ausgeführt wurden, ergiebt sich zunächst, dass eine Reihe von Krankheitsprocessen existiren, in welchen die Hauptmenge des mit dem Harn ausgeschiedenen Stickstoffes wie beim normalen Menschen in Form von Harnstoff ausgeschieden wird, und zwar bis 89,14 pCt. des Gesammtstickstoffes bestehen aus Harnstoff.

Zu diesen Erkrankungen gehören alle Nierenaffectionen, ferner die Akromegalie, Ankylostoma-Anämie, ferner — wenn vielleicht

schon in geringerem Maasse — die Syphilis, der Morbus Basedowii, die croupöse Pneumonie, dann der Tetanus puerperalis.

Es giebt aber eine Reihe von Processen, wo die Ausscheidung des Harnstoffes in seinem Verhältniss zum Gesammtstickstoff sehr wesentlich abnimmt, dagegen die Ausscheidung des Stickstoffs in der Form von durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren stickstoffhaltigen Körpern ganz enorm zunimmt.

Die Erkrankungen, in welchen derartige pathologische Verhältnisse des Stoffwechsels sich finden, sind sehr verschiedener Natur; so verhielt sich der Harn bei der hypertrophischen Lebercirrhose, bei der Phosphorvergiftung in den Stadien, in welchen die Leber sich schwer erkrankt zeigte, weiter bei der Leukämie, dem Diabetes insipidus und dem Typhusprocess.

Es lässt sich heute nur vermuthen, jedoch nicht bestimmt aussagen, aus welchen Körpern der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoffrest des Harns bestehen dürfte, welcher nicht dem Harnstoff zugehört, wahrscheinlich — und dafür sprechen ja vor Allem Schöndorff's[1]) Studien — handelt es sich um Amidosäuren, wenngleich ich zugeben muss, dass weitere Forschungen möglicherweise ergeben dürften, dass noch andere derartige Körper mit im Spiele sind. Nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen müssten wir auch an Kreatin, Allantoin und Oxyproteinsäure denken. Weitere Forschungen müssen erst diese Frage entscheiden. Für heute lässt sich auf Grund der vorliegenden Beobachtungen nur soviel sagen, dass bei einer Reihe von Affectionen nicht der Gesammtstickstoff als Carbamid ausgeschieden wird, sondern in einer Vorstufe oder einigen Vorstufen des Harnstoffes den Körper verlässt.

In Bezug auf den Niederschlagstickstoff, in welchem die Eiweisskörper das Ammoniak, die Purinkörper und das Kreatinin enthalten sind, ergeben sich im Ganzen und Grossen keine wesentlichen Differenzen gegenüber den Angaben von Pflüger[2]) und Bohland[3]). Auch bestimmte Veränderungen dieser Zahlen, welche mit bestimmten Krankheiten in Zusammenhang zu bringen wären, lassen sich aus den Reihen nicht auffinden. Nur ist es auffällig, dass gerade diese Werthe bei Fällen von Tuberculose (IV und XXI) 17,39, 11,03 pCt. sehr hoch waren, wenn wir natürlich absehen von an Eiweiss sehr reichen Harnen, wo, wie im Falle I Beobachtung 3, durch diesen Umstand der Werth ein sehr hoher war (39,47) — bei den Nierenaffectionen mit geringem Eiweissgehalt schwankt er zwischen 3,21—7,61 pCt. Ich bemerke, dass im Fall VI auf denselben abzüglich des Eiweisswerthes von 6,39 pCt.,

1) Schöndorff l. c.
2) Pflüger und Bohland l. c.
3) Bohland l. c.



7,63 pCt. entfällt. Der höchste Werth in Procenten mit 9,3 wurde in Beobachtung 20, Fall XIV (Akromegalie), der niedrigste, 2,53, in Beobachtung 36, Fall XXV (Typhus), gefunden.

Irgend welche bestimmte Beziehungen aber zu bestimmten Erkrankungen, z. B. eine Vermehrung dieses Werthes bei Leukämie (absolut 0,93, 0,69, in Procenten 5,78, 4,7), welches Resultat eigentlich von mir erwartet wurde, lassen sich aus den vorliegenden Zahlen nicht herauslesen, ja es scheint — natürlich abgesehen von den eiweissreichen Harnen — der von uns als Niederschlagstickstoff benannte Antheil des Gesammtstickstoffes eine Constante zu bilden, welche nur im geringen Grade, wenn wir von den zwei Fällen von Tuberculose absehen, und zwar ca. um 4,40 pCt. schwankt — ein Werth, der noch in die Fehlergrenzen meiner Versuche fällt.

Eine etwas ausführlichere Besprechung verdient noch die Ausscheidung jenes Theiles des Stickstoffes, welchen ich vorläufig — ohne damit irgendwie präjudiciren zu wollen — als Amidosäurenstickstoff bezeichne, wobei ich abermals hervorhebe, dass man heute nicht mit Bestimmtheit aussagen kann, welche stickstoffhaltige Körper darin enthalten sind. Es verdient dieser Theil meiner Ausführungen etwas des Weiteren besprochen zu werden, weil ausser einigen Versuchen von Pfaundler[1]) keine weiteren Versuche, insbesondere keine Versuchsreihen vorliegen und weil gerade die hier enthaltenen Resultate zu weiteren Beobachtungen anregen dürften.

Es ergiebt sich zunächst, dass bei Nierenaffektionen in der Tagesmenge Harn 2,0—0,1 g Amidosäuren-Stickstoff ausgeschieden werden, dass bei solchen Affektionen 17,55—3,96 pCt. des Gesammtstickstoffes aus Amidosäuren-Stickstoff besteht, bei Ankylostoma-Anämie, bei Akromegalie werden 0,9—0,6 g Amidosäurenstickstoff in der Tagesmenge ausgeschieden und 9,9—5,7 pCt. des Gesammtstickstoffes entfallen auf diesen Theil des Stickstoffes. Bei Basedowischer Krankheit betrug der Werth in der Tagesmenge 1,6 g in pCt. 14,18, bei 2 Fällen von Syphilis in der Tagesmenge 3,3—1,4, in pCt. 29,57—19,16, bei einem Fall von Pneumonie 2,9 g in der Tagesmenge und 19,67 pCt. des Gesammtstickstoffes, bei einem Falle von Tuberculose 1,1 g in der Tagesmenge und 18,15 pCt. des Gesammtstickstoffes, bei einem Falle von Tetanus puerperalis 0,7 g in der Tagesmenge und 12,82 pCt. des Gesammtstickstoffes.

Man sieht, dass die Werthe für die Ausscheidung des Amidosäuren-Stickstoffs in der Tagesmenge Harn zwischen 3,3—0,1 g bei den genannten Krankheiten schwanken, desgleichen schwankt der Procentgehalt der Amidosäuren im Verhältnisse zum Gesammtstickstoff zwischen 3,96 bis 29,57 pCt., also immerhin beträchtliche Differenzen, wobei ich bemerke, dass der extreme Werth von 29,57 pCt. bei einem Falle von

1) Pfaundler l. c.



Lues und Glukosurie sich ereignete und vielleicht diese Affektion auch zu jenen gehört, welche mit einer Vermehrung der Ausscheidung von Amidosäuren-Stickstoff einhergehen.

Immerhin wird man mir zugeben, dass mindestens 70 pCt. des Gesammtstickstoffs bei den genannten Erkrankungen als Harnstoff ausgeschieden werden, wobei allerdings die Versuchsresultate schwanken, z. B. bei Nierenaffektionen, Akromegalie, Ankylostoma-Anämie ist dieser Procentsatz grösser bei Syphilis bedeutend kleiner u. s. w. Ich glaube, wenn ich aus allen diese Beobachtungen das Schlussresultat ziehe, dass nach den Beobachtungen bei Ankylostoma-Anämie und Akromegalie zu schliessen, 78,18—89,14 pCt. des Gesammtstickstoffes als Harnstoff bei Gesunden ausgeschieden werden dürften, Zahlen, welche ja den von Pflüger und Bohland und Bohland gefundenen nahe stehen, dass auf den Niederschlagstickstoff in ziemlicher Uebereinstimmung mit den genannten Autoren 3,09—9,2 und der Rest 5,68—9,90 pCt. auf die Amidosäuren entfallen dürften.

Nach dem Vorausgeschickten ergiebt sich, dass der Stoffwechsel bei den oben genannten Krankheiten, also den Nierenaffektionen, der Ankylostoma-Anämie, der Akromegalie keine wesentlichen Abweichungen von der Norm zeigt, dass aber bei den anderen genannten Krankheiten als dem Tetanus puerperalis, der Syphilis, der Pneumonie sich schon mehr oder minder grosse Abweichungen von der Norm zeigen, in dem Sinne, dass der Amidosäure-Stickstoff auf Kosten des Harnstoffstickstoffes zunimmt.

Diese Beobachtungen bei den jetzt genannten Krankheiten also: Tetanus puerperalis, Syphilis, Pneumonie bilden den Uebergang zu jenen Erkrankungen, bei welchen in der That solche und sehr bedeutende Abweichungen von der Norm in dem Sinne sich einstellten, sodass der Amidosäurenstickstoff auf Kosten des Harnstoff in mehr oder minder höhem Grade zunimmt.

Wenn wir nun an der Hand der Tabelle II fragen, welche Affektionen es sind, bei denen eine relativ grosse Menge Gesammtstickstoff nicht als Harnstoff ausgeschieden wird, so stossen wir zunächst auf 2 Fälle von Lebererkrankungen (Versuch 11 und 12), es handelt sich in beiden Fällen um hypertrophische Lebercirrhose, die Ausscheidung der Amidosäuren beträgt in einem Falle 2,8, im zweiten Falle 3,3 g, 33,24 bis 30,63 pCt. des Gesammtstickstoffs bestehen aus Amidosäuren-Stickstoff. Das Gleiche giltig von der Phosphorvergiftung, bei welcher sehr beträchtliche Mengen 0,73 g in 100 ccm Harn bei bestehendem Ikterus, 0,3 g in 100 cm nach dem Ablaufe des Prozesses ausgeschieden werden. Ich führe die ausgeschiedenen Mengen des Amidosäurenstickstoff in 100 ccm an, weil es bei Beobachtung 13 nicht sicher steht, dass wir die ganze Harnmenge erhalten haben; 39,87 pCt. des Gesammtstickstoffes sind bei



bestehendem Ikterus, 24,28 pCt. dieses Stickstoffes im Ablaufe des Prozesses als Amidosäuren-Stickstoff ausgeschieden worden.

Ich glaube, die Deutung der Befunde bei den untersuchten Leberaffection und bei der Phosphorvergiftung ist nicht schwer. In beiden Fällen war die Leber schwer erkrankt und ist das Auftreten von grossen Mengen Amidosäurenstickstoff der Ausdruck für das Maass, in welchem die Leber bei diesen Erkrankungen in der ihr zukommenden harnstoffbildenden Funktion durch die Erkrankungen gestört wurde. Ein ähnliches Verhalten zeigten dann zwei Fälle von myelogener Leukämie (Versuch 15, 16). 5,9—6,8 g betrug der mit der 24stündigen Harnmenge ausgeschiedene Amidosäurenstickstoff, 36,33—46,07 pCt. des Gesammtstickstoffes entfallen auf den Amidosäurenstickstoff! Jedoch eine Vermehrung der Purinkörper (0,93—0,70 g in der Tagesmenge, 5,78—4,70 pCt. des Gesammtstickstoffes) findet sich nicht. Auch bei der Leukämie liegt es nahe, daran zu denken, dass durch die schwere Affection, welche die Leber bei dieser Krankheit erleidet, ihre harnstoffbildende Function beeinträchtigt wird.

Sehr grosse Mengen von Amidosäurenstickstoff, 8,2, 5,4, 5,7 g in der Tagesmenge, 49,40, 40,34, 44,28 pCt. des Gesammtstickstoffes, werden dann bei einem Falle von Diabetes insipidus nachgewiesen. Ich registrire die Thatsache, ohne daran, da es sich bloss um einen Fall — allerdings mit drei Beobachtungsreihen — weitere Folgerungen zu knüpfen; jedenfalls zeigen diese Beobachtungen, in welchem Sinne, in welcher Richtung weitere Studien bei dieser so räthselhaften Erkrankung zu machen sein werden.

Eine weitere Erkrankung, bei welcher dann der Amidosäurenstickstoff in sehr bedeutend vermehrter Menge ausgeschieden wird, ist der Typhus abdominalis.

Die Mengen in der 24stündigen Harnmenge betrugen 0,6, 5,18 und 7,8 g, also ungemein grosse Schwankungen, 35,68, 39,75, 30,21 pCt. des Gesammtstickstoffes bestehen aus Amidosäurenstickstoff!

Auch hier unterlasse ich, irgend eine Erklärung der interessanten Thatsache zu geben. Wahrscheinlich wird durch diese Infection die Leber auch in ihrer Funktion derartig gestört, dass eben dieses Symptom eintritt. Weitere Beobachtungen werden auch hier zeigen müssen, um welche Körper es sich handelt. Aus den Beobachtungen ergiebt sich also, dass Leberaffectionen, Leukämie, Diabetes insipidus, Typhus abdominalis zu jenen Erkrankungen gehören, bei welchen Amidosäurenstickstoff in vermehrter Menge ausgeschieden wird und zwar stets auf Kosten des Harnstoffstickstoffes, da die 3. Componente des Niederschlagstickstoffes kein Abweichen von der Norm zeigt.



Ich möchte noch bemerken, dass der Procentgehalt des durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoffes an Harnstoff in den 36 Versuchen zwischen 49,13—94,01 pCt. schwankt; er ist natürlich im Allgemeinen desto grösser, je höher der Procentgehalt des Gesammtstickstoffes an Harnstoff ist.

Zum Schlusse bemerke ich noch, dass man aus den Beobachtungen ersieht, dass ich möglichst verschiedene Krankheitsprocesse herangezogen habe, um die Frage zu entscheiden, ob und in welcher Weise die drei Componenten des Gesammtstickstoffes, welche ich bestimmte, nämlich Niederschlagstickstoff, Harnstoffstickstoff, Amidosäurenstickstoff, sich ändern.

Das Resultat der Versuche ist, dass die I. Componente der Niederschlagstickstoff — wenn wir absehen von sehr eiweissreichen Harnen — sich nicht wesentlich ändert, d. h. es lässt sich eine Vermehrung des Niederschlagstickstoffes bei keiner Erkrankung erweisen, die zweite Componente der Harnstoff nimmt bei einer Reihe von Erkrankungen wesentlich ab — weit über die Versuchsfehler — und an seine Stelle treten andere, vielleicht uns unbekannte Körper in Mengen von 30—49 pCt., welche in diesen Beobachtungsreihen vorläufig als Amidosäuren aufgeführt erscheinen, wobei es sich aber auch um ein Gemenge von den oben genannten Substanzen mit Allantoin-Oxyproteinsäure (Uroprotsäure), oder noch anderen den zuletzt genannten Substanzen ähnlichen, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren, stickstoffhaltigen Substanzen im Harne handeln kann.

Als die oben mitgetheilten Beobachtungen bereits in Druck gelegt waren, haben weitere Untersuchungen gezeigt, dass eine weit geringere Menge als 10 g krystallinischer Phosphorsäure (H_3PO_4) genügt, um sämmtlichen in 5 resp. 10 ccm Harn enthaltenen Harnstoff nach Schöndorff's Methode in phosphorsaures Ammoniak über zu führen. Bei diesen Studien aber wurde ich auf einen Fehler aufmerksam, der bei Ausführung der Schöndorff'schen Methode vorgekommen ist. Durch einen unliebsamen Druckfehler, der auf S. 483 der 5. Auflage meiner klinischen Diagnostik innerer Krankheiten unterlaufen ist und den ich hiermit berichtige: „es soll statt 10 ccm einer 10proc. Lösung von krystallinischer Phosphorsäure lauten: 100 ccm“, irregeführt habe ich bei einer Reihe der in den Tabellen mitgetheilten Versuchen weniger Phosphorsäure verwendet als Schöndorff vorschreibt; es liegt deshalb die

Möglichkeit vor, dass der Amidosäuren-Stickstoff zu Ungunsten des Harnstoff-Stickstoffs zu hohe Werthe aufweist, was ich hiermit berichtige.

Ich werde demnächst an diesem Orte eine neue Versuchsreihe über die Menge des in pathologischen Harnen vorhandenen Amidosäuren-Stickstoffes auf Grund des von mir verwandten Verfahrens veröffentlichen.

Ich bemerke vorläufig, dass durch diese Berichtigung die in der oben stehenden Arbeit aufgeführten Werthe für den Gesammt-Niederschlag- und durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff absolut nicht berührt werden, desgleichen werden die Schlüsse, welche aus meinen Beobachtungen sich ergeben, zu Recht bestehen, während allerdings die Werthe für den Harnstoff-N sich höher und für den Amidosäuren-N sich dem entsprechend niedriger stellen werden.



II.

Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts in Berlin (Professor Dr. E. Salkowski).

Experimentelle Untersuchungen über Kohlenhydratsäuren.

Von

Dr. **Paul Mayer,** Berlin-Karlsbad.

Obgleich die Forschungen der letzten Jahrzehnte unsere Kenntnisse über die pathologischen Vorgänge bei der Gicht und den Diabetes melitus beträchtlich gefördert haben, so sind wir doch in der Erkenntniss des eigentlichen Wesens dieser beiden Stoffwechsel-Anomalien nicht sonderlich vorwärts gekommen. Die Ursache hierfür mag zum Theil daran liegen, dass man bei dem experimentellen Studium der beiden für die Gicht und den Diabetes vorzüglich in Betracht kommenden Factoren, der Harnsäure und des Traubenzuckers, in vielleicht zu einseitiger Weise fast lediglich die Ausscheidungsverhältnisse derselben geprüft hat, ohne dem intermediären Stoffwechsel genügende Aufmerksamkeit zu schenken.

In neuerer Zeit hat man allerdings begonnen, wenigstens dem Harnsäurestoffwechsel in dieser Weise näherzutreten, und wie fruchtbringend gerade solche Untersuchungen sind, geht bereits aus den bisher vorliegenden Forschungen, besonders von Wiener (1) und Spitzer (2) hervor, die uns für die Pathologie der Gicht ganz neue Perspectiven eröffnet haben. So steht es zu hoffen, dass ähnliche Untersuchungen über den intermediären Kohlehydratstoffwechsel sich auch für das Verständniss der diabetischen Stoffwechselanomalie von Vortheil erweisen werden.

Dass wir heute über die Abweichungen im Chemismus des Diabetikers noch nichts Sicheres aussagen können, kann nicht Wunder nehmen, wenn man erwägt, dass wir über die Richtung und Reihenfolge, in welcher unter normalen Verhältnissen der Abbau des Zuckers im Organismus verläuft, noch gar keine positiven Kenntnisse besitzen. Denn alles, was wir über den Abbau des Zuckers im Thierkörper überhaupt wissen, ist grösstentheils hypothetischer Natur. Eine weit verbreitete Ansicht ist die, dass der Zucker gar nicht direct oxydirt wird, dass vielmehr der Oxydation des Zuckers stets eine Spaltung des Moleküls vorausgehe.

Diese Anschauung gründet sich auf die Thatsache, dass von einer allgemein gehemmten Oxydation beim Diabetes keine Rede sein kann, da eine Herabsetzung der Oxydationsprocesse bisher niemals beim Diabetes melitus festgestellt worden ist. Bedeutend an Boden gewonnen hat diese Hypothese von der Spaltung des Zuckers dadurch, dass sie durch die Befunde von Schultzen (3) bei Phosphorvergifteten wesentlich gestützt zu werden schien. Schultzen hatte bei Phosphorvergifteten angeblich grosse Mengen Glycerinaldehyd im Harne gefunden. Da nun bei der Phosphorvergiftung thatsächlich die Oxydation herabgesetzt ist und doch niemals Zucker im Harne auftritt, hat Schultzen folgende Theorie formulirt: „Der Zucker wird normaler Weise in Glycerinaldehyd und Glycerin gespalten. Da bei der Phosphorvergiftung die Spaltung des Zuckers in normaler Weise vor sich geht, die Oxydation aber gehemmt ist, wird der Glycerinaldehyd im Harn ausgeschieden. Der Diabetiker hat das Spaltungsvermögen eingebüsst; deshalb erscheint beim Diabetes trotz ungestörter Oxydation der Traubenzucker im Harn". Obzwar nun die Voraussetzungen, auf denen diese Theorie basirt, sich als irrig erwiesen haben, obzwar es längst aufgeklärt ist, dass die Substanz, die Schultzen s. Z. im Harne der Phosphorvergifteten als Glycerinaldehyd angesprochen hat, niemals Glycerinaldehyd gewesen ist, so hat sich doch die Anschauung von der Spaltung des Traubenzuckers, wenn auch z. Th. in modificirter Form, bis heute aufrecht erhalten. Man konnte sich merkwürdiger Weise mit der Vorstellung nicht vertraut machen, dass beim Diabetes melitus eben nur die Oxydation des Traubenzuckers gestört ist, während alle übrigen Oxydationsprocesse in normaler Weise verlaufen. Und doch ist dies die einzig positive Schlussfolgerung, die man aus dem vorliegenden Thatsachenmaterial ziehen kann. Wenn sich also nichts Sicheres anführen lässt, das im Sinne einer Spaltung des Traubenzuckers zu verwerthen ist, so sind wir doch auch in unseren Vorstellungen über den oxydativen Abbau des Zuckers bis jetzt lediglich auf Hypothesen angewiesen. Man hat als oxydative Abbauproduckte des Traubenzuckers besonders die Glucuronsäure, ferner die Milchsäure und eine Zeit lang auch die Oxalsäure in Betracht gezogen. Für die beiden letzteren ist es aber bisher in keiner Weise festgestellt, ob sie überhaupt mit den Kohlenhydraten in irgend welcher Beziehung stehen, und gerade die Forschungen der jüngsten Zeit lassen eine Entstehung der Milchsäure und der Oxalsäure aus den Kohlenhydraten wieder recht zweifelhaft erscheinen.

Um in den Abbau des Zuckers im Thierkörper einen genaueren Einblick zu gewinnen, erschien es mir zweckmässig, das Verhalten einiger chemischer Abbauproducte der Glucose im Organismus zu studiren.

Im Folgenden soll über Untersuchungen berichtet werden, die ich mit den drei Kohlenhydratsäuren, der Glucuronsäure, der Gluconsäure und der Zuckersäure angestellt habe, und über die ich z. Th. in kurzen



Umrissen bereis auf dem vorjährigen Congress für innere Medicin Mittheilung gemacht habe.

Die meisten dieser Versuche habe ich an Kaninchen ausgeführt, weil sie sich wegen der Schwierigkeit und vor allem der Kostspieligkeit der Materialherstellung an grösseren Thieren oder etwa gar an Menschen nicht durchführen lassen.

I. Ueber die Herkunft der Glucuronsäure im Organismus.

Die Glucuronsäure ist eine Kohlenhydratsäure, die chemisch dem Traubenzucker sehr nahe steht und sich von demselben nur durch einen Mehrgehalt von 1 O-Atom und einem Mindergehalt von 2 H-Atomen unterscheidet.

Glucose	Glucuronsäure
COH	COH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CH_2OH	COOH

Ihre Constitution ist bereits von ihrem Entdecker Schmiedeberg (4) erkannt worden, der dieselbe als erster rein dargestellt hat, nachdem ihr Bestehen schon durch Jaffé (5) wahrscheinlich gemacht worden war. Weiter untersucht wurde die Glucuronsäure besonders von Spiegel (6), E. Külz (7) und namentlich von Thierfelder (8), dem wir die wichtigsten Kenntnisse über ihre chemischen Eigenschaften verdanken. Die Glucuronsäure tritt nicht als solche im Harn auf, sondern nur in Verbindung mit gewissen Substanzen, die sich im Organismus mit ihr verbinden und im Harn als gepaarte Glucuronsäuren ausgeschieden werden. Diese gepaarten Glucuronsäuren sind glycosidartige Verbindungen verschiedener fetter und aromatischer Alkohole mit der Glucuronsäure; sie spalten sich beim Kochen mit verdünnten Säuren oder beim Ueberhitzen mit Wasser, einige schon in wässeriger Lösung bei der Wärme des Wasserbades oder bei gewöhnlicher Temperatur, durch Aufnahme von 1 Molekül Wasser, in Glucuronsäure und die zugehörigen Alcohole. Die freie Glucuronsäure ist rechtsdrehend, wirkt stark reducirend und ist gährungsunfähig. Die gepaarten Glucuronsäuren, die ebenfalls gährungsunfähig sind, drehen sämmtlich die Ebene des polarisirten Lichtes nach links, einige von ihnen reduciren auch Fehling'sche Lösung. Nachdem schon vor der Entdeckung der Glucuronsäure von Musculus und v. Mering (9) die Urochloralsäure aufgefunden worden war, deren Identifizirung als Trichloraethyl-Glucuronsäure erst später von Külz (7) festgestellt wurde, sind eine grosse Reihe von Körpern bekannt geworden, die sich im Organismus mit der Glucuronsäure paaren. Bis in die neueste Zeit hat man nun



angenommen, dass die Glucuronsäure nur dann im Körper entsteht, wenn solche dem Organismus fremde Substanzen demselben zugeführt werden. Neumeister sagt noch ausdrücklich in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie, dass die gepaarten Glucuronsäuren keine Bestandtheile des normalen oder pathologischen Harnes sind.

Erst durch die von Neuberg und mir (10) sichergestellte Thatsache, welche von einzelnen Autoren allerdings schon vermuthet, aber niemals bewiesen war (Flückiger [11]), dass die Glucuronsäure ein normaler Harnbestandtheil ist, dass jeder Harn geringe Mengen von Phenyl-Indoxyl-, bezw. Skatoxyl-Glucuronsäure enthält, war der Beweis erbracht worden, dass auch unter physiologischen Verhältnissen Glucuronsäure im Organismus gebildet und ausgeschieden wird; und durch den von mir erhobenen Befund, dass in verschiedenen Fällen vermehrte Mengen von Glucuronsäure im Harne auftreten, hat die Frage nach der Entstehung der Glucuronsäure im Thierkörper ein erhöhtes Interesse gewonnen.

Schon Schmiedeberg (4) hat die Glucuronsäure entsprechend ihrer chemischen Constitution als ein Oxydationsproduct des Traubenzuckers angesprochen, und diese Anschauung ist auch von Emil Fischer und Piloty (12) acceptirt worden, nachdem Thierfelder (8) die chemische Umwandlung der Glucuronsäure in Zuckersäure festgestellt hatte. Von späteren Autoren ist dann wiederholt auf den Knorpel als Bildungsstätte der Glucuronsäure hingewiesen worden, nachdem von Schmiedeberg (13) die Glucuronsäure als Spaltungsproduct der Chondroitinschwefelsäure aufgefunden war. Schmiedeberg selbst hatte aber lediglich die Vorstellung ausgesprochen, dass möglicherweise die Synthese der gepaarten Glucuronsäuren vom Knorpel besorgt wird und hat in seiner Arbeit über die Chemie des Knorpels die Frage nach der Herkunft der Glucuronsäure überhaupt nicht berührt. Dass die Glucuronsäure sich an Chitosamin gebunden im Knorpel findet, hat mit der Frage nach der Quelle der Glucuronsäure im Organismus zunächst garnichts zu thun. Wir wissen ja heute, dass die Glucuronsäure im Organismus ungleich verbreiteter ist, als man bisher angenommen hatte. Ich selbst habe sie als Bestandtheil des normalen Blutes kennen gelehrt (14), welcher Befund von Lépine und Boulud (15) für das Hundeblut bestätigt worden ist. Lépine (16) hat sie jüngst in der normalen Leber gefunden, und es ist durchaus wahrscheinlich, dass die Glucuronsäure sich noch in anderen Organen und Gewebsflüssigkeiten in irgend einer Bindung oder als Spaltungsproduct complicirt zusammengesetzter Körper wird nachweisen lassen.

In jüngster Zeit hat O. Loewi (17) die Anschauung ausgesprochen, dass die Glucuronsäure vielleicht noch in ganz anderer Weise entstehen könne; nämlich aus einem Theil des Eiweisses, der mit der Zuckerbildung garnichts zu thun hat. Loewi kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu der Schlussfolgerung, dass weder die Muttersubstanzen für die Glu-



curonsäure dieselben sind wie für den Zucker, noch dass die Säure aus dem Zucker entsteht. Bei der principiellen Wichtigkeit einer solchen Behauptung muss die Loewi'sche Arbeit etwas eingehender besprochen werden.

Loewi geht bei seinen Untersuchungen von folgendem Gedankengange aus: Man kann bei Hunden durch Phloridzin eine gleichmässig hohe Zuckerausscheidung bewirken, die insofern eine maximale ist, als die Glykosurie durch kein anderes Mittel gesteigert werden kann. Wenn nun, so deducirt Loewi, die Glucuronsäure aus dem Zucker stammt, dann muss von einem unter der Wirkung des Phloridzins Zucker ausscheidenden Hund nach Zufuhr eines Glucuronsäure-Paarlings, beispielsweise Campher, um so viel weniger Zucker ausgeschieden werden, als zur Bildung der Glucuronsäure nothwendig ist. Loewi fügt allerdings selber hinzu, dass dieser Ideengang nur dann Gültigkeit hat, wenn bei der maximalen Phloridzinvergiftung keine Zuckervorstufe oder Zucker selbst im Körper verbraucht und deshalb nicht ausgeschieden wird. Und alle Schlussfolgerungen, die er aus seinen Ergebnissen zieht, sollen nur unter dieser Einschränkung zutreffend sein. Ob derartigen Schlüssen, die nur unter einer bestimmten Voraussetzung, für deren Richtigkeit kein einziger Beweis existirt, gültig sein sollen, ein grosser Werth beizumessen ist, scheint mir von vornherein recht zweifelhaft. Loewi hat nun aber des Weiteren bei den von ihm geäusserten Vorstellungen einen ausserordentlich wichtigen Factor gänzlich ausser Acht gelassen. Wenn nämlich für die Bildung der Glucuronsäure nur der ausgeschiedene Zucker in Betracht kommen soll, dann müssen selbstverständlich die Phloridzinhunde völlig glycogenfrei sein. Loewi scheint dies in der That stillschweigend anzunehmen, da er diesen Punkt mit keinem Worte berührt. Wir wissen aber im Gegentheil durch die Untersuchungen verschiedener Autoren, dass selbst Hunde, die lange Zeit unter dem Einflusse des Phloridzins stehen, noch ganz erhebliche Mengen Glycogen besitzen können. So hat beispielsweise Prausnitz (18) bei einem Hund, der 12 Tage gehungert und während dieser Zeit 92 g Phloridzin erhalten hatte, noch 25 g Glykogen in der Leber und der Muskulatur des Thieres gefunden; und zu ähnlichen Resultaten ist auch Külz (19) gekommen. Es ist also sehr wahrscheinlich, nach den Erfahrungen der genannten Autoren nahezu als sicher zu betrachten, dass die Loewi-schen Hunde trotz der relativ hohen Zuckerausscheidung noch einen gewissen Kohlenhydratvorrath beherbergt haben, der für die Entstehung der zur Bildung der Camphoglucuronsäure nöthigen Glucuronsäuremengen völlig ausreicht, und dies um so mehr, als die Loewi'schen Thiere während des Versuches dauernd Nahrung erhalten haben. Die ganze Versuchsanordnung Loewi's ist daher m. E. durchaus ungeeignet, die Frage ob die Glucuronsäure aus dem Zucker stammt, zu entscheiden.

Was die Versuche des Autors selbst betrifft, so möchte ich bemerken, dass die Zahlen, welche Loewi für den ausgeschiedenen Zucker und die Camphoglucuronsäure angiebt, nicht zuverlässig sein können, weil er, sowie übrigens zahlreiche andere Autoren, der Thatsache, dass das linksdrehende Phloridzin zum Theil in den Harn übergeht, nicht Rechnung trägt. Ich habe in einer vor Kurzem erschienenen Arbeit darauf hingewiesen, dass viele Schlüsse, die aus den Phloridzinarbeiten der letzten Jahre gezogen worden sind, ohne dass diese Thatsache berücksichtigt wurde, mit einer gewissen Skepsis zu beurtheilen sind und verweise bezüglich aller Einzelheiten auf meine dortigen Ausführungen (20).

An dieser Stelle möchte ich nur betonen, dass es mir kaum möglich erscheint, bei gleichzeitig vorhandenem rechtsdrehenden Zucker, linksdrehenden Phloridzin und einer linksdrehenden gepaarten Glucuronsäure im Harn, diese drei Faktoren mittelst des Polarimeters so genau zu bestimmen, um aus den Zahlen exacte Schlüsse ziehen zu können.

Zu alledem kommt nun aber noch, dass Loewi in der That, so wie er dies verlangt, wenn die Glucuronsäure aus dem Zucker stammen soll, an den Camphertagen bei seinen Hunden in allen Fällen, mit Ausnahme eines einzigen Tages, eine Verminderung und zwar oft eine ganz erhebliche Verminderung der Zuckerausscheidung findet. Das Absinken der Glykosurie soll nun aber nach Loewi nicht allein durch die Glucuronsäurebildung erklärt werden können, und zwar deshalb nicht, weil die N-Ausscheidung meist in geringerem Maasse sank als die Zuckerausscheidung, so dass der Factor D : N bisweilen sogar anstieg. Bei der erwähnten Schwierigkeit, uuter den gegebenen Verhältnissen die ausgeschiedenen Zuckermengen exact festzustellen, kann man aber diesem Befunde keinen grossen Werth beilegen. Ausserdem dürfte heute der Factor D : N überhaupt nicht mehr die Bedeutung beanspruchen, die man ihm früher zuerkannt hat. Mir wenigstens erscheinen die Vorstellungen sehr einleuchtend, welche Umber (21) auf der letzten Naturforscherversammlung über diesen Punkt entwickelt hat. Umber hat auf Grund der neueren Forschungen über die Abbauproducte des Eiweisses betont, dass man aus dem ausgeschiedenen N keinen Rückschluss ziehen darf auf die Eiweissmengen, die ihre zuckerbildenden Gruppen abgegeben haben, da das Eiweissmolekül in Spaltungsproducte ganz verschiedener physiologischer Dignität zerlegt wird, von denen die einen ausgeschieden, die anderen aber wieder zum Aufbau verwandt werden.

Ich unterlasse es, auf Einzelheiten der Loewi'schen Versuche einzugehen; denn die vorstehenden Auseinandersetzungen beweisen zur Genüge, dass die Schlussfolgerung Loewi's, die Glucuronsäure könne nicht aus dem Zucker stammen, ungerechtfertigt ist. Immerhin ist es richtig, dass, wenn auch die chemische Constitution die Glucuronsäure als ein Oxydationsproduct der Glucose erscheinen lässt, bisher kein experimen-

teller Beweis dafür vorlag, dass die Glucuronsäure auch im Organismus wirklich aus dem Traubenzucker entstehen kann. Ich habe mich daher bemüht, die Bildung der Glucuronsäure aus dem Traubenzucker auch auf experimentellem Wege festzustellen und bin bei diesen Versuchen von folgender Erwägung ausgegangen:

Wenn die Glucuronsäure aus dem Traubenzucker entsteht, dann dürften völlig glykogenfreie Thiere nach Zufuhr eines Glucuronsäurepaarlings keine Glucuronsäure ausscheiden; wohl aber muss dies der Fall sein, wenn das Versuchsthier neben dem betreffenden Glucuronsäurepaarling entsprechende Mengen von Glucuronsäure selbst enthält, und derselbe Effect, wie durch die Glucuronsäure, müsste auch durch die Zufuhr äquivalenter Mengen Traubenzucker erzielt werden. Dieser Ueberlegung stellen sich allerdings zwei Bedenken sofort entgegen: denn erstens wissen wir heute, dass es eigentlich auch durch noch so langes Hungernlassen überhaupt nicht gelingt, Thiere absolut glykogenfrei zu machen, und zweitens braucht selbstverständlich der Zucker nicht die einzige Quelle der Glucuronsäure zu sein. Immerhin konnte man dennoch so deutliche Differenzen erwarten, dass sichere Schlüsse gestattet sein würden.

Von Wichtigkeit war die Wahl des Glucuronsäurepaarlings. Eine Reihe derselben war von vornherein ausgeschlossen, da wir die specifische Drehung zahlreicher gepaarter Glucuronsäuren nicht kennen, mithin die Berechnung der ausgeschiedenen Glucuronsäuremengen nicht möglich ist. Ich dachte zunächst daran, das Chloralhydrat für diese Versuche zu verwenden, da ich früher festgestellt hatte, dass Chloralhydrat von Kaninchen quantitativ in Urochloralsäure übergeführt wird. Einige Vorversuche haben jedoch ergeben, dass das Chloralhydrat entsprechend den Erfahrungen von Nebelthau (22) zu einer Anhäufung von Glykogen in der Leber führt, sodass es sich für diese Untersuchungen als ungeeignet erweist.

Nach einigen Fehlversuchen mit verschiedenen Glucuronsäurepaarlingen, auf die nicht näher eingegangen werden soll, habe ich mit Erfolg den Campher angewandt. Ich habe zunächst einige Versuche darüber angestellt, in welchem Umfange der Campher vom Kaninchen in Camphoglucuronsäure übergeführt wird. Die Thiere erhielten den Campher in Olivenöl gelöst, das als nichtdrehend befunden worden war. Der Harn wurde quantitativ gesammelt und der Käfig mit destillirtem Wasser nachgespült. Die ausgeschiedene Camphoglucuronsäure wurde polarimetrisch unter Zugrundelegung der specifischen Drehung $(\alpha)D = -32{,}85$ bestimmt und auf Glucuronsäure umgerechnet.

Anmerkung: Im Verlaufe dieser Versuche habe ich auch das Euxanthon verfüttert, das bekanntlich der alkoholische Paarling der Euxanthinsäure (Euxanthoglucuronsäure) ist und nach den Untersuchungen von Kostanecki (23) als Euxan-



Versuch 1. Kaninchen von 2130 g erhält 1 g Campher mittelst Schlundsonde in den Magen. Der innerhalb der nächsten 36 Stunden entleerte Harn enthält 1,07 g Glucuronsäure (bei quantitativer Ueberführung des Camphers hätten 1,27 g ausgeschieden werden müssen).

Versuch 2. Kaninchen von 1980 g erhält 2 g Campher per os. Es wurden 2,14 g Glucuronsäure ausgeschieden (theoretisch möglich: 2,54 g).

Versuch 3. Kaninchen von 3130 g erhält 1 g Campher subcutan. Die ausgeschiedene Glucuronsäure beträgt 1,12 g (theoretisch möglich: 1,27 g).

Versuch 4. Kaninchen von 2720 g erhält 2 g Campher subcutan. Der Harn enthielt 2,24 g Glucuronsäure (theoretisch möglich: 2,54 g).

Es zeigen diese Versuche, dass der Campher im Organismus des Kaninchens sich annähernd quantitativ mit der Glucuronsäure verbindet, sodass nach Zufuhr derselben Camphermengen von jedem Thier fast genau die gleiche Quantität Glucuronsäure ausgeschieden wird. Bei den Hauptversuchen bin ich in folgender Weise vorgegangen:

Bei einem normal ernährten Thiere wurde die nach einer bestimmten Dosis Campher ausgeschiedene Glucuronsäuremenge festgestellt; das Thier erhielt nun während mehrerer Tage keine Nahrung; nur Wasser wurde ad libitum gereicht; während der Hungerperiode wurde dem Kaninchen — frühestens am 9. Hungertage — die gleiche Quantität Campher, und an einem der folgenden Hungertage wiederum dieselbe Camphermenge + Glucuronsäure bezw. Traubenzucker verabreicht. Es ist begreiflich, dass eine grosse Zahl von Thieren vor Beendigung des jeweiligen Versuches in Folge des langen Hungerns zu Grunde gingen; ich verfüge aber doch über vier einwandsfreie Versuche, die ich in der folgenden Tabelle zusammenstelle.

---

thinsäure ausgeschieden wird. Dieser Forscher, sowie Külz (24) haben gefunden, dass die Umwandlung des Euxanthons in Euxanthinsäure im Kaninchenorganismus nur in geringem Umfange stattfindet. Kostanecki giebt an, dass man geringe Mengen der ausgeschiedenen Euxanthinsäure noch durch die Rückbildung zu Euxanthon erkennen kann. Wenn nämlich der Harn eine Zeit lang steht, so scheiden sich aus demselben gelbe Krystalle ab, die sich als Euxanthinkrystalle erweisen. Dieses Euxanthon soll nach Kostanecki durch Spaltung aus der Euxanthonsäure entstanden sein. Die Abscheidung des Euxanthons nach Euxanthonverfütterung habe ich ebenfalls beobachtet. Aber ich glaube nicht, dass es durch Spaltung der Euxanthinsäure sich bildet. Diese gehört ja keineswegs zu denjenigen gepaarten Glucuronsäuren, die sich sehr leicht spalten lassen, so dass eine schon beim Stehen erfolgende Zerlegung in ihre Paarlinge sehr unwahrscheinlich ist. Ueberdies müsste, wenn das abgeschiedene Euxanthon durch Spaltung der Euxanthinsäure entsteht, der Harn dann freie Glucuronsäure enthalten und demgemäss rechtsdrehend werden oder wenigstens stärker reduciren. Ich habe nun in einzelnen Versuchen, in denen scheinbar gar keine Euxanthinsäure ausgeschieden wurde, reichlich Euxanthonkrystalle sich abscheiden sehen, die als solche sicher identificirt wurden; der von den Krystallen abfiltrirte Harn enthielt aber keine Glucuronsäure. Ich halte es daher für wahrscheinlicher, dass das Euxanthon als solches in den Harn übergeht und in Folge der während des Stehens eintretenden Reactionsänderung nicht mehr in Lösung gehalten werden kann.

Kaninchen 2650 g		Kaninchen 2510 g	
Campher	Glucuronsäure-Ausscheidung in g	Campher	Glucuronsäure-Ausscheidung in g
2 g Campher vor der Hungerperiode . . .	2,14	2 g Campher vor der Hungerperiode . . .	2,18
Am 13. Hungertage 2 g Campher	0.9	Am 9. Hungertage 2 g Campher	1.20
Am 15. Hungertage 2 g Campher + 7 g glucurons. Natrium	3,00	Am 11. Hungertage 2 g Campher + 10 g Traubenzucker . .	2,06
Kaninchen 2820 g		**Kaninchen 2680 g**	
1 g Campher vor der Hungerperiode . . .	1,12	1 g Campher vor der Hungerperiode . . .	1,08
Am 9. Hungertage 1 g Campher	0,5	Am 9. Hungertage 1 g Campher + 10 g Traubenzucker . .	1,0

Es geht aus den vorstehenden Zahlen deutlich hervor, dass in der Hungerperiode beträchtlich weniger Glucuronsäure ausgeschieden wird, als an den normalen Tagen, dass aber durch gleichzeitige Zufuhr von Glucuronsäure bezw. Traubenzucker die ursprüngliche Glucuronsäure-Ausscheidung nahezu wieder erreicht wird. Besonders bemerkenswerth ist das Resultat des ersten Versuches, bei dem nach Einverleibung von 2 g Campher + 7 g glucuronsaurem Natrium mehr Glucuronsäure ausgeschieden wurde, als aus der zugeführten Camphermenge überhaupt gebildet werden kann. Ich werde in einem späteren Capitel auf diesen Befund noch zurückkommen.

Es ist also durch diese Untersuchungen der exakte Beweis geliefert, dass im Organismus aus dem Traubenzucker Glucuronsäure entstehen kann. Für diese Annahme sprach übrigens auch eine Beobachtung von Hildebrandt (25), der bei seinen interessanten Untersuchungen über die Synthese verschiedener Alkaloide und Alkohole mit der Glucuronsäure gezeigt hat, dass eine für Kaninchen absolut tödtliche Dosis von Thymotinpiperidid, einer Base, die sich mit der Glucuronsäure paart, keinerlei toxische Wirkung entfaltet, sobald das Thier vorher eine bestimmte Menge Traubenzucker erhalten hat.

Ob ausser der Glucose noch andere Quellen für die Glucuronsäure im Körper vorhanden sind, kann zunächst nicht mit Sicherheit entschieden werden. Die Möglichkeit der Bildung von Glucuronsäure aus Eiweiss will ich keineswegs leugnen; ein strikter Beweis hierfür liegt allerdings bisher nicht vor. Meine Versuche scheinen mir aber in der That für die Annahme zu sprechen, dass ausser dem Traubenzucker noch andere Quellen für die Entstehung der Glucuronsäure im Körper existiren; denn

die an den Hungertagen ausgeschiedenen Glucuronsäuremengen sind doch relativ noch so erheblich, dass sie allein durch die etwa noch vorhandenen Glykogenmengen, die bei Kaninchen am 9. oder 13. Hungertage doch nur ganz minimale sein können, sich kaum erklären lassen.

In der nunmehr experimentell bewiesenen Thatsache, dass aus dem Zucker Glucuronsäure im Organismus gebildet werden kann, liegen m. E. die schwerwiegendsten Bedenken gegen die in der Einleitung erwähnte Theorie, dass der Oxydation des Traubenzuckers unbedingt eine Spaltung vorangehen müsse; denn die Glucuronsäure kann — wie bereits Bunge (26) hervorhebt — unmöglich ein Spaltungs-, sondern nur ein Oxydationsproduct der Glucose sein. Die Oxydation des Zuckers hat bereits begonnen, und doch sind alle sechs Kohlenstoffatome noch beisammen. Es kann also unmöglich vor der Oxydation eine Spaltung des Moleküls erfolgt sein. So können wir denn das eine wenigstens sicher aussagen, dass derjenige Theil des Traubenzuckers, der im Organismus seinen Weg über die Glucuronsäure nimmt, ohne vorausgegangene Spaltung direct oxydirt wird.

Wenn wir nun aber auch wissen, dass der Abbau der Glucose zum Theil über Glucuronsäure erfolgt — dass der gesammte Traubenzucker über Glucuronsäure zur Verbrennung gelangt, ist sehr unwahrscheinlich —, so ist doch die Art und Weise, wie die Umwandlung des Zuckers in die Glucuronsäure erfolgt, noch nicht klargestellt.

Schmiedeberg hatte seiner Zeit angenommen, dass die Glucose direct in Glucuronsäure übergeführt, dass also die endständige primäre Alkoholgruppe zur Carboxylgruppe oxydirt wird. Gegen diese Auffassung haben Emil Fischer und Piloty (12) den gewichtigen Einwand erhoben, dass es auf Grund rein chemischer Erfahrungen schwer ist, sich vorzustellen, dass die Oxydation die primäre Alkoholgruppe angreift, während die so leicht oxydable Aldehydgruppe völlig intact bleibt.

Die genannten Forscher kommen daher zu dem Schluss, dass beim Uurchgang von Campher oder Chloralhydrat durch den Thierkörper zunächst Verbindungen derselben mit dem Traubenzucker entstehen, in welchen die Aldehydgruppe des letzteren festgelegt ist, und dass dann diese Zwischenprodukte durch Oxydation in Camphoglucuronsäure und Drochloralsäure übergehen.

Selbstverständlich ist diese Fischer'sche Theorie bisher nicht bewiesen, und es erschien deshalb von Interesse, derselben experimentell näher zu treten. Eine Möglichkeit hierzu erschien dadurch gegeben, dass solche glykosidartige Verbindungen, wie sie Fischer und Piloty als Zwischenprodukte bei der Umwandlung des Traubenzuckers in Glucuronsäure annehmen, thatsächlich existiren. Wenn sich im Sinne der Fischer-Piloty'schen Anschauung ein Aldehyd, wie Chloralhydrat, mit Glucose paart, so sind nach der Theorie eine grosse Zahl von Isomeren möglich,

da die äthylenoxydartige (Sauerstoff-)Bindung zwischen den verschiedensten Kohlenstoffatomen eintreten kann. Nach den früheren Erfahrungen Fischer's über den Mechanismus der Glykosidbildung und besonders den neuen Versuchen dieses Autors (27) mit den Acetohalogen-Hydrosen ist die γ-Stellung entschieden bevorzugt, eine allen Zuckerarten nach Wohl und Neuberg gemeinsame Eigenschaft. Da nun die von Hanriot und Richet (28) entdeckte Chloralose, eine glykosidtartige Verbindung von Traubenzucker und Chloralhydrat, nach den Angaben von Petit und Polonowski (29) beistehende Constitution:

```
 .-------------------- O ------.
CH   CH.OH—CH.OH—  C—CH.OH—CH2.OH
  \                          .
   \O ————————— CH  ´
                 |
                CCl3,
```

d. h. gleichfalls eine γ-Bindung besitzt, schien mir diese ein geeignetes Material für Versuche, die eine experimentelle Prüfung der Fischer-schen Theorie nach einer bestimmten Richtung hin darstellen sollten.

Da die Chloralose, wie erwähnt, eine glykosidartige Verbindung von Glucose und Chloralhydrat ist, so sollte zunächst festgestellt werden, ob dieser Körper vom Organismus in Urochloralsäure übergeführt wird. A priori musste man sich allerdings sagen, dass, was immer diese Versuche ergeben würden, sie eine sichere Entscheidung über die Richtigkeit der Fischer'schen Vorstellungen nicht zulassen würden. Denn einmal besteht die Möglichkeit, dass bei einer Verbindung des Chloralhydrats mit der Glykose im Organismus ein etwas anders zusammengesetzter Körper entsteht, als die Chloralose es ist, der sich dementsprechend auch anders als diese letztere verhält. Des Weiteren muss folgender Erwägung Raum gegeben werden:

Wenn nach Zufuhr von Chloralose die entsprechende Menge Urochloralsäure ausgeschieden würde, so wäre damit keineswegs bewiesen, dass die Chloralose zur Urochloralsäure oxydirt worden ist; es könnte ja die Chloralose im Organismus in Chloralhydrat und Traubenzucker gespalten, die freigewordene Glucose verbrannt werden, und das Chloralhydrat sich mit der stets zur Verfügung stehenden Glucuronsäure verbinden. Auch Versuche an glykogenfreien Thieren würden keinen wesentlichen Vortheil bieten, da das Chloralhydrat, wie erwähnt, einen zweifellosen Einfluss auf die Glykogenbildung hat. Nur wenn es sich herausstellen sollte, dass die Cloralosezufuhr keine Urochloralsäureausscheidung zur Folge hat, würden, freilich mit grosser Reserve, gewisse Schlüsse gestattet sein.

Ich habe diese Versuche an Hunden angestellt, weil sich Kaninchen wegen der grossen Giftigkeit der Substanz als ungeeignet erwiesen haben. Die Untersuchungen, über die ich zu berichten habe, sind allerdings noch in keiner Weise abgeschlossen.

Ich theile aber schon an dieser Stelle einige Ergebnisse derselben mit, weil ich sie äusserer Verhältnisse halber erst später wieder aufnehmen kann.

Es hat sich gezeigt, dass Hunde nach Einverleibung von Chloralose einen stark links drehenden und reducirenden Harn entleeren. Da die Urochloralsäure, wie ich mich in früheren Versuchen wiederholt überzeugt habe, durch Bleiessig (im Ueberschuss zugesetzt) quantitativ gefällt wird, so musste die linksdrehende Substanz, wenn sie Urochloralsäure war, durch basisches Bleiacetat vollkommen niedergeschlagen werden. In den Bleiessigniederschlag ging aber nur der allergeringste Theil der linksdrehenden Substanz über; ein grösserer Antheil wurde erst durch Bleiessig-Ammoniak gefällt, während die Hauptmenge der linksdrehenden Substanz in das Filtrat des Bleiessig-Ammoniak-Niederschlages überging. Die durch bas. Bleiacetat fällbare, sowie die in den Bleiessig-Ammoniak-Niederschlag übergehenden Substanzen erwiesen sich als gepaarte Glucuronsäuren (Orzinprobe, typisch verzögerte Reduction, Darstellung der Glucuronsäurebromphenylhydrazin-Verbindung nach der Spaltung mit Säure). Der durch Bleiessig fällbare Antheil, der, wie betont, sehr gering war, mag Urochloralsäure sein; der sichere Nachweis derselben steht noch aus. Die nach Zersetzung des Bleiessig-Ammoniak-Niederschlages resultirende Linksdrehung war sicherlich durch eine andere gepaarte Glucuronsäure veranlasst; der bei Weitem grösste Theil der linksdrehenden Substanz aber war überhaupt keine gepaarte Glucuronsäure, da alle bisher bekannten gepaarten Glucuronsäuren ausnahmslos durch Bleiessig-Ammoniak gefällt werden. Ueberdies fiel die Orzinreaction in dem Filtrat der Bleiessig-NH_3-Fällung (auch nach starker Concentration) negativ aus, und auch nach der Behandlung der Lösung mit verdünnter Säure im Autoklaven war keine Glucuronsäure nachzuweisen. Ueber die Natur dieser linksdrehenden Substanz vermag ich heute noch nichts auszusagen.

Es haben also meine bisherigen Versuche gezeigt, dass nach Zufuhr von Chloralose wahrscheinlich mehrere linksdrehende, bisher noch nicht identificirte Substanzen ausgeschieden werden, und dass aus der Chloralose, wenn überhaupt, nur ganz geringe Mengen von Urochloralsäure entstehen. Ich behalte mir vor, diese Untersuchungen fortzusetzen und dieselben auch auf das für die vorliegenden Zwecke vielleicht geeignetere Phenolglucosid auszudehnen. Selbstredend liegt es mir fern, aus den bisherigen Ergebnissen irgend welche Schlussfolgerungen ziehen zu wollen; das Eine lässt sich allenfalls aussagen, dass sie nichts für die Fischer-Piloty'sche Anschauung beweisen.

Hingegen scheinen mir manche Erwägungen für die alte Schmiedeberg'sche Ansicht zu sprechen, dass der Traubenzucker direct zur Glucuronsäure oxydirt wird. Wenn es auch vom chemischen Standpunkte aus schwer verständlich ist, dass die primäre Alkoholgruppe oxydirt wird, während die Aldehydgruppe unverändert bleibt, so muss doch betont werden, dass wir zahlreiche Beispiele kennen, aus denen hervorgeht, dass der Organismus in ganz anderer Weise verfahren kann, als wir dies auf Grund der chemischen Erfahrungen erwarten sollten — z. B. die Oxydation des Mesitylens, das im Organismus nach Nencki (30) zu Cuminsäure oxydirt wird, während es ausserhalb des Thierkörpers bei Behandlung mit Oxydationsmitteln völlig zerfällt, — dass er Oxydationen und Synthesen ausführt, die uns chemisch recht unaufgeklärt erscheinen. Weiter möchte ich hier noch auf einen von mir selbst erhobenen Befund hinweisen, der in einem späteren Kapitel noch eingehend behandelt



werden wird. Ich habe nämlich festgestellt, dass die Gluconsäure im Organismus in Zuckersäure übergeht.

$$\begin{array}{ll} COOH & COOH \\ CHOH & CHOH \\ CHOH & CHOH \\ CHOH & CHOH \\ CHOH & CHOH \\ CH_2OH \rightarrow & COOH \end{array}$$

Hier greift also die Oxydation zweifellos an der endständigen Alkoholgruppe und nicht an der für die chemischen Begriffe aufgelockerten Carboxylgruppe an. Diesem Vorgang würde die directe Oxydation der Glucose zur Glucuronsäure völlig gleichen. Wenn also bei der Oxydation der Gluconsaure die endständige Alkoholgruppe angegriffen wird, so kann man sich unschwer vorstellen, dass auch bei der Verbrennung der Glucose die primäre Alkoholgruppe oxydirt wird, während die Aldehydgruppe intact bleibt.

II. Ueber das Schicksal der Glucuronsäure im Organismus.

Die Versuche, über welche in diesem Abschnitt berichtet werden wird, reichen zum Theil bereits auf 2 Jahre zurück. Ich habe dieselben immer wieder von Neuem aufgenommen, weil ich Anfangs keine übereinstimmenden Resultate erhalten hatte, und eine Klärung der zum Theil widersprechenden Ergebnisse nur durch eine grosse Zahl von Versuchen möglich erschien. Ich werde die Versuche nicht nach dem Zeitpunkt ihrer Ausführung mittheilen, sondern der Uebersichtlichkeit halber diejenigen gleichzeitig besprechen, welche dieselben oder ähnliche Resultate ergeben haben. Die Glucuronsäure wurde von mir aus der Euxanthinsäure nach der Methode von C. Neuberg (31) dargestellt. Als Versuchsthiere habe ich ausschliesslich Kaninchen gewählt. Vor jedem Versuche wurde dem Thier die Blase durch Auspressen entleert, welche Procedur nach Ablauf des Versuches wiederholt wurde, so dass die entsprechende Harnmenge stets quantitativ zur Untersuchung kam.

Bevor ich die einzelnen Versuche bespreche, muss ich mit wenigen Worten auf eine Eigenschaft des Kaninchenharns eingehen, deren Unkenntniss leicht zu Irrthümern Veranlassung geben kann. Kaninchen, die in gewöhnlicher Weise mit Kohl, Rüben, Brot, Kartoffeln oder Hafer ernährt werden, entleeren einen Harn, der stets die Orzinprobe giebt. Dies rührt daher, dass die in dem Futter enthaltenen Pentosane zum Theil in den Harn übergehen, wie erst vor Kurzem wieder von Slowtzoff (32) erwiesen worden ist. Dass die Orzinprobe lediglich hierdurch veranlasst ist, geht daraus hervor, dass sie verschwindet, sobald die Thiere keine Nahrung erhalten. Am ersten und zweiten Hungertage ist die Orzinreaction meist noch schwach angedeutet, vom dritten Hunger-



tage an fällt sie negativ aus. Es hat also die Orzinprobe für den Nachweis von Pentosen oder Glucuronsäure im Kaninchenharn keinen Werth, oder höchstens nur dann, wenn die Thiere sich im Hungerzustande befinden.

Versuch I. Kaninchen von 2340 g erhält 5 g glucuronsaures Natrium in 20 ccm Wasser gelöst per os. Der innerhalb 36 Stunden entleerte Harn zeigt schwache Reduction (wie jeder normale Kaninchenharn), ist optisch inactiv und gährt nicht.

Versuch 2. Kaninchen von 2160 g erhält 5 g glucuronsaures Natrium in 20 ccm Wasser subcutan. Der innerhalb 36 Stunden entleerte Harn ist optisch inactiv, reducirt nicht stärker als normal und zeigt keine Gährung.

In diesen beiden Versuchen zeigten die Kaninchen keinerlei anormale Erscheinungen; die zugeführte Glucuronsäure ist glatt verbrannt worden.

Versuch 3. Kaninchen von 1890 g erhält Abends 6 Uhr 19 g glucuronsaures Natrium in 50 ccm Wasser per os. Das Thier hat bis zum anderen Morgen nichts gefressen und zeigt ein sehr merkwürdiges Verhalten. Es liegt apathisch, mit zugekniffenen Augen, im Käfig, und aus demselben herausgenommen vermag es sich kaum fortzubewegen, in Folge einer Parese der hinteren Extremitäten. Die Zufuhr von 19 g glucuronsaurem Natrium hatte also eine schwere Erkrankung des Thieres zur Folge gehabt. Dasselbe geht 2 Tage später zu Grunde. Es war naheliegend, hier an eine Säureintoxication zu denken, und, da aus verschiedenen Gründen ein Uebergang der Glucuronsäure in Oxalsäure möglich erschien, habe ich mein Augenmerk zunächst auf die Oxalsäureausscheidung gerichtet. Der innerhalb 20 Stunden entleerte Harn (150 ccm) zeigt nun folgendes Verhalten: er ist dunkelroth gefärbt, enthält weder Blut noch Eiweiss, kein Aceton; er reagirt stark sauer, reducirt Fehling'sche Lösung sehr intensiv, zeigt eine Rechtsdrehung von 0,6 pCt., aber keine Gährung. Mikroskopisch finden sich zahlreiche Krystalle von oxalsaurem Kalk. Die Rechtsdrehung des nicht gährenden Harns konnte kaum anders als durch directen Uebergang ungepaarter Glucuronsäure in den Harn gedeutet werden. Da ich jedoch zunächst die entleerte Harnmenge für eine Oxalsäurebestimmung verwenden wollte, musste ich in diesem Versuch die Frage nach der Natur der rechtsdrehenden Substanz unentschieden lassen. Die Oxalsäurebestimmung ergab eine Oxalsäureausscheidung von 0,0095 g. Später von mir ausgeführte Oxalsäurebestimmungen im Harn von normalen Kaninchen haben gezeigt, dass dieselben nur Spuren Oxalsäure (0,0005 bis höchstens 0,0009 g) in 24 Stunden ausscheiden. Eine Oxalsäureausscheidung von 0,0095 g in 20 Stunden bedeutet also eine nicht unerhebliche Vermehrung derselben.

Sehr interessant war es nun, dass die Leber des zweifellos an Oxalsäurevergiftung zu Grunde gegangenen Thieres grosse Mengen von Oxalsäure enthielt. Die quantitative Bestimmung ergab einen Oxalsäuregehalt von 0,08 g. Diese Menge ist als eine ganz ausserordentlich hohe zu bezeichnen. Versuche, die ich im Hinblick auf diesen Befund an normalen Kaninchenlebern angestellt habe, ergaben in 2 Fällen die völlige Abwesenheit von Oxalsäure, bei einem dritten erhielt ich einzelne spärliche Krystalle von oxalsaurem Kalk in so minimaler Ausbeute, dass eine quantitative Bestimmung nicht möglich war. Auch spätere, bei Gelegenheit anderer Untersuchungen von mir vorgenommene Oxalsäurebestimmungen haben stets ergeben, dass die Leber von Kaninchen gar keine oder höchstens unwägbare Spuren von Oxalsäure enthält.

1) Diese und alle folgenden Oxalsäurebestimmungen wurden nach der Methode von Salkowski (33) ausgeführt.



In den folgenden Versuchen habe ich nun zunächst nur die Oxalsäure-Ausscheidung untersucht, ohne bei den relativ geringen Harnmengen die übrigen Harnbefunde weiter verfolgen zu können.

Versuch 4. Kaninchen von 2680 g erhält 19 g glucuronsaures Natrium in 40 ccm Wasser gelöst, subcutan. Das Thier verhält sich ganz ähnlich wie das vorige und geht unter denselben Erscheinungen nach 3 Tagen zu Grunde. Innerhalb 24 Stunden werden 175 ccm Harn entleert; derselbe reagirt sauer, enthält kein Eiweiss, kein Blut, kein Aceton. Er reducirt sehr intensiv, dreht 0,3 pCt. rechts und zeigt deutliche Gährung. Die quantitative Oxalsäurebestimmung ergiebt 0,012 g Oxalsäure, die Leber des Thieres enthält 0,05 g Oxalsäure.

Versuch 5. Kaninchen von 1900 g erhält Abends 6 Uhr 24,5 g glucuronsaures Natrium in 50 ccm Wasser subcutan. Das Thier wird am anderen Morgen todt aufgefunden. Der aus dem todten Thier der Blase entnommene Harn (50 ccm) reagirt sauer und wird nur zur Oxalsäurebestimmung verwendet. Dieselbe ergiebt 0,0064 g Oxalsäure, die also das Thier innerhalb höchstens 12—14 Stunden ausgeschieden hat.

Versuch 6. Kaninchen von 3140 g erhält 15 g glucuronsaures Natrium in 40 ccm Wasser per os und geht nach 3 Tagen zu Grunde.

Harnbefund von 24 Stunden:

Menge	140 ccm
Reaction	sauer
Reduction	sehr stark
Gährung	positiv
Drehung	optisch inactiv
Eiweiss, Blut, Aceton	negativ.

Der innerhalb der nächsten 12 Stunden entleerte Harn (60 ccm) dreht 0,4 pCt. links. Für die Oxalsäurebestimmung wurden 150 ccm der vereinigten 36stündigen Harnportionen verwendet. Das Thier schied in 36 Stunden 0,014 g Oxalsäure aus.

In den vorstehenden Versuchen hat also die Zufuhr von Glucuronsäure eine beträchtlich vermehrte Oxalsäureausscheidung zur Folge gehabt, und die Thiere sind an einer Oxalsäurevergiftung zu Grunde gegangen, was besonders durch die Anhäufung der Oxalsäure in der Leber erwiesen zu sein scheint.

Es geht also die Glucuronsäure im Thierkörper in Oxalsäure über, und ich schliesse daraus, dass die Glucuronsäure über Oxalsäure zur Verbrennnng gelangt. Bei der heute wohl allgemein anerkannten Unzerstörbarkeit der Oxalsäure im Organismus und bei der relativ grossen Giftigkeit derselben ist dieses Ergebniss besonders bemerkenswerth, und man wird kaum annehmen können, dass die gesammte Glucuronsäure über Oxalsäure verbrannt wird. Dass aber wenigstens ein Theil derselben seinen Weg über Oxalsäure nimmt, halte ich nach meinen Versuchen für erwiesen. Die Bedeutung dieser Thatsache werde ich noch später eingehend besprechen.

Meine Oxalsäurebefunde in der Leber haben mich nun veranlasst, Versuche darüber anzustellen, ob das Lebergewebe im Stande ist, Glucuronsäure zu Oxalsäure zu oxydiren. Diese Untersuchungen wurden mit



Chloroformwasser angestellt, da E. Salkowski (34) und Jacoby (35) festgestellt hatten, dass das Chloroform in geringer Menge die Wirkung eines Oxydationsfermentes nicht aufhebt.

Versuch a. Eine normale Kaninchenleber von 50 g wird klein zerhackt, der homogene Leberbrei in 300 ccm Chloroformwasser gebracht und 1 g Glucuronsäure (in 10 ccm Wasser gelöst) der Lösung zugefügt. Diese wird im Brutschrank unter wiederholtem Schütteln stehen gelassen. Nach 48 Stunden wird die Digestion unterbrochen. Eine nun vorgenommene Oxalsäurebestimmung ergab einen Gehalt von 0,0022 g Oxalsäure. Da eine normale Kaninchenleber keine Oxalsäure enthält, so war es wahrscheinlich, dass diese 0,0022 g aus der Glucuronsäure entstanden sind.

Um zu eruiren, ob die Leber bei der Digestion nicht selbst Oxalsäure bildet, wurde folgender Versuch ausgeführt:

Versuch b. Die Lebern von 3 normalen Kaninchen werden zerrieben, der ganz gleichmässig gemischte Leberbrei (190 g) wird in 2 gleiche Portionen getheilt. Portion 1 (95 g) wird mit 400 ccm Chloroformwasser und 1 g Glucuronsäure im Brutschrank 48 Stunden digerirt. Portion 2 (95 g) wird als Controllversuch ebenfalls mit 400 ccm Chloroformwasser ohne Glucuronsäurezusatz in genau derselben Weise behandelt. Die in Portion I ausgeführte Oxalsäurebestimmung ergab einen Oxalsäuregehalt von 0,0022 g — dass diese Zahl mit der in Versuch a erhaltenen völlig übereinstimmt, ist wohl lediglich als Zufall zu betrachten —, die Controllbestimmung in Portion 2 ergab keine Spur von Oxalsäure. Damit erschien es erwiesen, dass die Leber selbst nicht im Stande ist, aus den in ihr vorhandenen Substanzen Oxalsäure zu bilden, und die in Portion I gefundene Oxalsäure konnte nur aus der Glucuronsäure entstanden sein.

Es scheint also in der That, dass die Leber befähigt ist, Glucuronsäure zu Oxalsäure zu oxydiren. Weitere Versuche müssen allerdings erst zeigen, ob dieses Ergebniss ein constantes ist; sollte der von mir erhobene Befund durch spätere Untersuchungen bestätigt werden, so würde derselbe m. E. für verschiedene Fragen des intermediären Stoffwechsels von nicht unwesentlicher Bedeutung sein.

Ich wende mich nun wieder zu den früheren Versuchen, bei denen ausser der vermehrten Oxalsäureausscheidung sich noch andere wichtige Harnbefunde ergeben haben. Es zeigt sich zunächst, dass in meinem Versuch der nach Zufuhr von Glucuronsäure entleerte Harn die Gährungsprobe gab, bei gleichzeitiger Rechtsdrehung und starker Reduction (Versuch 4). Es musste also dieser Harn Zucker enthalten. Die Ausscheidung von Traubenzucker nach Glucuronsäurezufuhr konnte ich in anderen Versuchen ebenfalls constatiren.

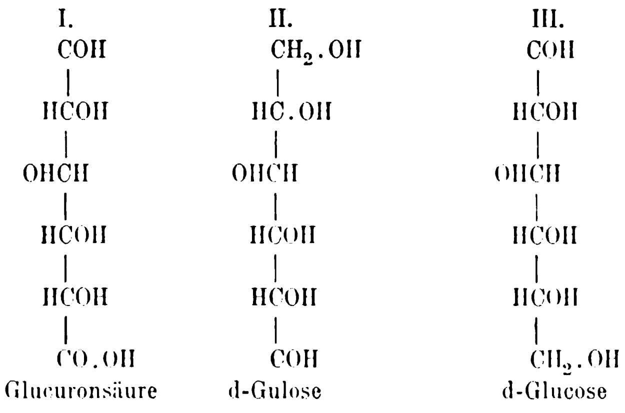
Versuch 7. Kaninchen von 2160 g erhält 10 g glucuronsaures Natrium in 35 ccm Wasser subcutan. Der 24stündige Harn (90 ccm) reagirt neutral, reducirt, gährt und dreht 0,3 pCt. rechts. Aus dem Harn wurde eine Phenylhydrazinverbindung isolirt, die sich als Glucosazon charakterisirte.

Versuch 8. Kaninchen von 2520 g erhält 12 g glucuronsaures Natrium in 40 ccm Wasser subcutan. Der entleerte Harn (110 ccm) reducirt, gährt und dreht 0,5 pCt. rechts. Die gewonnene Phenylhydrazinverbindung zeigt einen Schmelzpunkt von 217°.

Die Ausscheidung von Traubenzucker nach Glucuronsäurezufuhr kann nun kaum in der Weise zu Stande kommen, dass aus der Glucuronsäure im Organismus durch Reduktion Glucose entsteht. Zwar hat Pflüger (36) auf die Möglichkeit der Umwandlung der Glucuronsäure in Traubenzucker hingewiesen, und Külz (37) hat nach Verfütterung von Glucuronsäure-



lacton eine positive Einwirkung auf die Glykogenbildung constatirt. Aber schon **Cremer** und **Ritter** (38) haben der Anschauung, dass aus der Glucuronsäure Glucose entstehen könne, energisch widersprochen; und ich glaube auch nicht, dass die von mir festgestellte Glykosurie nach Glucuronsäurezufuhr eine Stütze für diese Vorstellung ist. Denn wir wissen, dass sehr zahlreiche Substanzen einen positiven Einfluss auf die Glykogenbildung haben, und es ist bekannt, dass nach Zufuhr verschiedener Körper eine Zuckerausscheidung auftritt, und dass gerade Kaninchen ausserordentlich leicht bei den verschiedensten Eingriffen mit einer Glykosurie reagiren; andererseits ist gerade umgekehrt die Glucuronsäure als ein Oxydationsproduct des Traubenzuckers aufzufassen; und wenn auch derartige umkehrbare chemische Processe im Thierkörper bereits bekannt sind, — beispielsweise die Oxydation der arsenigen Säure zu Arsensäure und die Reduction der Arsensäure zur arsenigen Säure (**Binz** und **Schulz** [39]), die Oxydation des Isopropylalkohols zu Aceton (**Albertoni** (40) und die Reduction des Acetons zu Isopropylalkohol (**Neubauer** [41]) — so erscheint es mir doch gezwungen, die unter dem Einfluss der Glucuronsäure zu Stande kommende Zuckerausscheidung in dieser Weise zu erklären. Die schwerwiegendsten Bedenken gegen diese Anschauung müssen auf Grund des durch die Constitution der Glucuronsäure bedingten rein chemischen Verhaltens erhoben werden, da sie bei der Reduction d-Gulose und nicht d-Glucose liefert.



Ich glaube, dass man die beobachtete Glykosurie wohl am ehesten den sogenannten Säureglykosurien an die Seite stellen kann.

Aus den Versuchen 3 und 6 geht des Weiteren hervor, dass ausser dem Zucker noch andere Kohlehydrate ausgeschieden werden können. In Versuch 6 zeigt der Harn deutliche Gährung, trotzdem er völlig inactiv ist. Hier musste also neben dem Zucker noch eine linksdrehende Substanz ausgeschieden worden sein, so zwar, dass die Links- und Rechtsdrehung sich gerade aufhoben. Die in verschiedenen Versuchen dargestellten Phenylhydrazinverbindungen erwiesen sich ferner häufig als Gemische, da der Schmelzpunkt nicht immer mit einem der bekannten



Kohlenhydrate übereinstimmte. Zu Beginn meiner Experimente konnte ich mir die verschiedenen Ergebnisse nicht recht erklären; erst im Laufe der weiteren Untersuchungen war es möglich, die Verhältnisse klarzustellen. Schon der erste von mir ausgeführte Versuch machte es wahrscheinlich, dass hier freie Glucuronsäure in den Harn übergegangen war. Denn der Harn drehte rechts, reducirte stark, ohne jedoch zu vergähren. In der That habe ich später diese Annahme bestätigt gefunden.

Versuch 9. Kaninchen von 1980 g erhält 15 g glucuronsaures Natrium in 40 ccm Wasser subcutan. Harn von 24 Stunden (130 ccm) reducirt stark, gährt nicht, und dreht 0,4 pCt. nach rechts. Wenn dieser Harn ungepaarte Glucuronsäure enthielt, so musste direct aus dem Harn die Bromphenylhydrazinverbindung der Glucuronsäure dargestellt werden können. Es bildete sich bei Einhaltung der nöthigen Vorsichtsmaassregeln eine Verbindung, die durch ihren Schmelzpunkt von 210° und ihre Unlöslichkeit in absolutem Alkohol sich als glucuronsaures Bromphenylhydrazin charakterisirte. Durch die Brombestimmung wurde dieselbe mit Sicherheit als solche identificirt. Die Brombestimmung ergab: Berechnet: Br 21,00 pCt. Gefunden Br 20,78 pCt.

Versuch 10. Kaninchen von 2980 g erhält 15 g glucuronsaures Natrium subcutan. Der nach 24 Stunden entleerte, stark reducirende, nicht gährende Harn zeigt eine Rechtsdrehung von 0,5 pCt. Die gewonnene Bromphenylhydrazinverbindung erweist sich durch Schmelzpunkt, Unlöslichkeit in absolutem Alkohol und durch die Stickstoffbestimmung als Glucuronsäure-Bromphenylhydrazin. Die Stickstoffbestimmung ergab: Berechnet: N = 7,35 pCt. Gefunden N = 7,68 pCt.

In diesen beiden Versuchen und demgemäss wohl auch sicherlich in Versuch 1, war also ungepaarte Glucuronsäure in den Harn übergegangen. Dass bei Zufuhr grösserer Glucuronsäuremengen ein Theil derselben im Harn wieder erscheint, hat nichts Auffälliges. Interessant ist die Thatsache nur deshalb, weil hiermit zum ersten Male das Vorkommen freier Glucuronsäure im Harn beobachtet ist. Durch diese Befunde lässt sich auch die Schwierigkeit, immer einheitliche Phenylhydrazinverbindungen zu erhalten, erklären, da möglicher Weise auch in den zuckerhaltigen Harnen gleichzeitig Glucuronsäure vorhanden war, so dass die beobachtete Rechtsdrehung zum Theil durch Glucose, zum Theil durch Glucuronsäure veranlasst ist.

Die Verhältnisse können aber noch complicirter werden, wenn gleichzeitig linksdrehende Substanzen im Harn erscheinen; und dass dies der Fall sein kann, geht aus Versuch 6 hervor, wo der Harn Gährung zeigte und optisch inactiv war, und wo der innerhalb der zweiten 12 Stunden entleerte Harn 0,4 pCt. nach links drehte.

Die Natur dieser linksdrehenden Substanz war mir anfangs völlig unklar. Ein linksdrehender Zucker konnte nicht die Ursache der Linksdrehung sein, da die Seliwanoff'sche Reaction stets negativ ausfiel. Zu der richtigen Deutung wurde ich durch eine früher gemachte Beobachtung geführt. In den im ersten Capitel dieser Arbeit mitgetheilten Untersuchungen über die Herkunft der Glucuronsäure aus Traubenzucker findet sich ein Versuch, bei dem ein Kaninchen am 15. Hungertage nach



Zufuhr von 2 g Campher + 7 g glucuronsaurem Natrium 100 ccm Harn entleert hat, der eine Linksdrehung von 3,4 pCt. auf Traubenzucker berechnet, zeigt, was einem Gehalt von 5,43 g Camphoglucuronsäure oder 3,04 g Glucuronsäure entsprechen würde. Nun können aber 2 g Campher ad maximum 4,52 g Camphoglucuronsäure bilden; es musste also ein Theil der Linksdrehung durch andere gepaarte Glucuronsäuren veranlasst sein, mit anderen Worten: es sind unter dem Einfluss der Glucuronsäurezufuhr gepaarte Glucuronsäuren in vermehrter Menge ausgeschieden worden.

Diese Erklärung schien mir auch für den vorliegenden Versuch die richtige zu sein, und ich habe in 2 weiteren Versuchen, bei denen ich linksdrehende Harne enthielt, meine Annahme in der That bestätigt gefunden.

Versuch 11. Kaninchen von 1970 g erhält 14 g glucuronsaures Natrium in 40 ccm Wasser per os. Die 24stündige Harnmenge beträgt 115 ccm. Der Harn reducirt deutlich, zeigt keine Gährung und dreht 0,4 pCt. links, auf Traubenzucker berechnet. Nach der Spaltung des Harns mit Säure lässt sich mittelst Bromphenylhydrazin eine Verbindung isoliren, die sich durch ihren Schmelzpunkt (210°) und ihre Unlöslichkeit in absolutem Alkohol als glucuronsaures Bromphenylhydrazin charakterisirt.

Versuch 12. Kaninchen von 3100 g erhält 18 g glucuronsaures Natrium in 40 ccm Wasser per os. Der innerhalb 24 Stunden entleerte Harn reducirt Fehling-sche Lösung, dreht 0,2 pCt. links und zeigt deutliche Gährung. Nach völliger Vergährung dreht der Harn 0,5 pCt. links und zeigt nach der Spaltung mit Säure eine schwache, aber deutliche Rechtsdrehung. Das Thier hat also Zucker und gepaarte Glucuronsäure ausgeschieden.

Zufuhr von Glucuronsäure kann also eine Vermehrung der gepaarten Glucuronsäuren bewirken, und da es nicht gut möglich ist, dass unter dem Einfluss der Glucuronsäure neue Glucuronsäure-Paarlinge entstehen, so wird man nur annehmen können, dass es sich um eine vermehrte Ausscheidung von Phenol-Indoxyl bezw. Skatoxyl-Glucuronsäure handelt. Die normalen Glucuronsäurepaarlinge, die sich unter gewöhnlichen Verhältnissen zum überwiegenden Antheil mit der Schwefelsäure verbinden, müssen sich dann in grösserer Menge mit der Glucuronsäure paaren. Da dies nur auf Kosten der Schwefelsäure geschehen kann, so müsste man in diesen Fällen eine Verminderung der Aetherschwefelsäure-Ausscheidung erwarten. Quantitative Aetherschwefelsäurebestimmungen, über die ich bei Gelegenheit anderer Versuche noch berichten werde, haben in der That die Richtigkeit dieser Erklärung erwiesen.

Ich habe bei den geschilderten Glucuronsäureversuchen mein Augenmerk auch auf die Acetonausscheidung gerichtet. Flückiger (11) hat nämlich gezeigt, dass bei der Oxydation der Glucuronsäure Aceton entsteht; es war daher der Gedanke naheliegend, ob nicht auch im Thierkörper aus der Glucuronsäure Aceton gebildet werden könne. Meine Versuche haben jedoch ergeben, wie aus den betreffenden Daten zu ersehen ist, dass Glucuronsäurezufuhr eine Acetonurie nicht hervorruft.

Resümire ich kurz die Resultate, die sich bei den Versuchen über das Schicksal der Glucuronsäure im Thierkörper ergeben haben, so hat sich als constanter Befund gezeigt, dass die Glucuronsäurezufuhr zu einer gesteigerten Oxalsäureausscheidung führt. Gleichzeitig findet eine Anhäufung von Oxalsäure in der Leber statt. In einzelnen Fällen tritt nach Darreichung von Glucuronsäure eine Glykosurie auf, die sich am zwanglosesten im Sinne einer Säureglykosurie deuten lässt. Ist die Menge der eingeführten Glucuronsäure gross genug, so geht — namentlich bei subcutaner Einverleibung — ein Theil derselben ungepaart in den Harn über, oder aber sie verbindet sich zum Theil mit den normalen Glucuronsäurepaarlingen Phenol und Indol, so dass eine gesteigerte Ausscheidung der normalen gepaarten Glucuronsäuren stattfindet. Diese letzteren drei Vorgänge können durchaus nebeneinander verlaufen, so dass ein nach Glucuronsäurezufuhr entleerter Harn Traubenzucker, Glucuronsäure und gepaarte Glucuronsäuren enthalten kann.

III. Ueber das Verhalten der Gluconsäure im Thierkörper.

Die Gluconsäure ist eine Kohlenhydratsäure, die chemisch zwischen dem Traubenzucker und der Glucuronsäure steht. Sie kann chemisch als das erste Oxydationsproduct der Glucose aufgefasst werden und unterscheidet sich von derselben dadurch, dass an Stelle der Aldehydgruppe die Carboxylgruppe sich befindet.

COH	COOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CH_2OH	CH_2OH
Traubenzucker	Gluconsäure.

Sie reducirt nicht alkalische Kupferlösung, wohl aber ammoniakalische Silberlösung, und ist gährungsunfähig. Experimentelle Untersuchungen über die Gluconsäure liegen bis jetzt kaum vor. Nur Schwartz (42) hat bei seinen interessanten Forschungen über die Entstehung des Acetons auch Versuche mit der Gluconsäure angestellt und hat festgestellt, dass Darreichung von Gluconsäure die Acetonausscheidung herabsetzt. Ueber das Verhalten der Gluconsäure im Organismus existirt nur ein Versuch von Salkowski (43), der gezeigt hat, dass ein Kaninchen 7 g gluconsaures Natrium vollständig verbrennt, ohne Pentosen auszuscheiden.

Die Gluconsäure, welche ich für meine Versuche verwendete, wurde nach der Methode von Kiliani (44) dargestellt. Aus dem zunächst gewonnenen Kalksalz wurde durch Umsetzen mit der äquivalenten Menge Soda das Natriumsalz bereitet.



Die Versuche wurden ebenfalls an Kaninchen ausgeführt und ergaben folgende Resultate:

Versuch I. Kaninchen von 2100 g erhält 15 g gluconsaures Natrium in 30 ccm Wasser per os. Der innerhalb 24 Stunden gelassene Harn reagirt stark sauer, reducirt weder Fehling'sche noch ammoniakalische Silberlösung, ist optisch inactiv, gährt nicht und giebt keine Phenylhydrazinverbindung. Die Gluconsäure ist glatt verbrannt worden.

Versuch 2. Kaninchen von 2350 g erhält 15 g gluconsaures Natrium in 30 ccm Wasser subcutan. Der in den nächsten 24 Stunden gesammelte Harn (60 ccm) reagirt stark sauer, reducirt stark ammoniakalische Silberlösung, aber nicht Fehling'sche Lösung. Er gährt nicht und zeigt eine Rechtsdrehung von 1,2 pCt. auf Traubenzucker berechnet. Diese Eigenschaften des Harns machten es wahrscheinlich, dass ein Theil der Gluconsäure den Organismus unverändert passirt hatte; dies musste leicht durch die Darstellung des Gluconsäurehydrazids erwiesen werden können, das bei 200° schmilzt. Aus dem Harn lässt sich nun durch $1^1/_2$ stündiges Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin im Wasserbad eine Verbindung gewinnen, die in weissen Nadeln krystallisirt und sich nach dem positiven Ausfall der Bülow'schen Reaction (Rothfärbung mit $FeCl_3 + H_2SO_4$)) als Hydrazid erweist. Es handelte sich aber nicht um das Hydrazid der Gluconsäure, sondern vielmehr um das Doppelhydrazid der Zuckersäure. Die Schmelzpunktsbestimmung ergab nämlich den für letzteres characteristischen Schmelzpunkt von 211°, und die Elementaranalyse ergab folgendes Resultat:

0,1410 g Subst.: 0,2871 g CO_2, 0,0711 g H_2O
0,1610 g Subst.: 19,4 ccm N (14°, 762 mm)
$C_{18}H_{22}O_6N_4$ Ber. C 55,38; H 5,64, N 14,36
Gef. C 55,53; H 5,60, N 14,22.

Die Ausbeute an Hydrazid betrug 1,541 g. Nach der polarimetrischen Bestimmung hat das Thier 1,6 g Zuckersäure ausgeschieden.

Während in den ersten beiden Versuchen, bei welchen das Thier die Gluconsäure per os erhalten hatte, dieselbe glatt verbrannt wurde, ist in dem vorstehenden Versuch die subcutan beigebrachte Gluconsäure zum Theil der Oxydation entgangen. Es wurde aber nicht die Gluconsäure selbst im Harn ausgeschieden, sondern die nächst höhere Oxydationsstufe: die Zuckersäure. Dasselbe Resultat erhielt ich in den beiden folgenden Versuchen:

Versuch 3. Kaninchen von 1950 g erhält subcutan 10 g gluconsaures Natrium in 25 ccm Wasser. Es werden 120 ccm Harn entleert, der dieselben Eigenschaften wie in Versuch 2 zeigt, 0,8 pCt. auf Traubenzucker berechnet, nach rechts dreht und 1,268 g reines Hydrazid liefert, das mit dem oben beschriebenen identisch ist.

Versuch 4. Kaninchen von 2430 g erhält subcutan 12 g freie Gluconsäure in 25 ccm Wasser gelöst. Der entleerte Harn (70 ccm) reagirt stark sauer und zeigt dieselben Eigenschaften wie in 2 und 3. Rechtsdrehung von 1,6 pCt. Das gewonnene Hydrazid schmilzt bei 210° und erweist sich nach der Analyse als Doppelhydrazid der Zuckersäure.

0,1724 g Subst.: 22 ccm N (17° 747 mm)
$C_{18}H_{22}O_6N_4$. Ber. N 14,36. Gef. N 14,56.

In keinem Falle konnten Pentosen im Harn nachgewiesen werden.

Dieses Verhalten der Gluconsäure ist nach verschiedenen Richtungen hin bemerkenswerth. Man hat bisher bei allen klinischen und experimentellen Untersuchungen über die Zersetzung der Kohlenhydrate im

Thierkörper stets nur das Anfangsglied und die Endproducte dieses Oxydationsprocesses ins Auge gefasst, und man hat bei den verschiedensten Forschungen festzustellen getrachtet, ob die Kohlenhydrate im Organismus verbrennen, d. h. bis zu ihren Oxydationsendproducten — CO_2 und H_2O — oxydirt werden, oder ob ein Theil derselben der Oxydation entgeht und daher als solcher im Harn erscheint. Und wenn es auch von keiner Seite in Abrede gestellt worden ist, dass bei der Verbrennung der Kohlenhydrate eine ganze Reihe von intermediären Producten entstehen, so glaube ich doch zuerst in präciser Form der Vorstellung Raum gegeben zu haben (45), dass in gewissen Fällen die Oxydation eines Kohlenhydrats zwar in normaler Weise beginnt, aber nicht bis zu ihrem normalen Ende abläuft, so dass Producte unvollständiger Kohlenhydratverbrennung im Harn zur Ausscheidung gelangen. Durch den Uebergang der Gluconsäure in Zuckersäure ist zum ersten Male das Vorkommen einer unvollkommenen Oxydation im Bereiche der Kohlenhydrate experimentell bewiesen.

COOH	COOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CHOH	CHOH
CH_2OH	COOH
Gluconsäure	Zuckersäure

Die Gluconsäure wird im Organismus zwar angegriffen, aber die Oxydation verläuft nicht bis zu den Oxydationsendproducten, so dass die Zuckersäure als Product unvollständiger Oxydation im Harn zur Ausscheidung gelangt.

Ferner zeigt das Verhalten der Gluconsäure — wie ich bereits in einem früheren Kapitel ausgeführt habe — dass der Organismus wohl im Stande ist, die primäre endständige Alkoholgruppe anzugreifen, während die für die chemischen Begriffe aufgelockerte Stelle, hier die Carboxylgruppe, intact bleibt. In dieser Thatsache liegt — wie bereits erwähnt — eine sehr gewichtige Stütze für die Annahme, dass auch der Traubenzucker im Organismus direct zur Glucuronsäure oxydirt werden kann. Interessant ist das Verhalten der Gluconsäure auch noch deshalb, weil man die Gluconsäure für die Erklärung von der Entstehung der Pentosen herangezogen hat. Ruff (46), einem Assistenten Emil Fischer's, ist es gelungen, durch Oxydation der Gluconsäure mittest Eisensalzen und Wasserstoffsuperoxyd d-Arabinose, also einen Zucker der 5-Kohlenstoffreihe, zu erhalten, und Ruff selbst hat die Möglichkeit betont, dass dieser Weg auch für die Vorgänge in der Natur in Betracht kommt. Man konnte sich also auch das Zustandekommen der Pentosurie so denken, dass der Traubenzucker in abnormer Weise zur Gluconsäure



oxydirt wird, und dass nun die Gluconsäure unter CO_2-Abspaltung in die Arabinose übergeht. Ich habe durch meine Versuche den Nachweis erbracht, dass der thierische Organismus diesen Weg nicht einschlägt, denn in keinem einzigen Falle konnte ich nach Gluconsäureverfütterung Pentosen im Harne nachweisen. Der Thierkörper besitzt also jedenfalls keine Neigung, Monocarbonsäuren der Hexosen durch Oxydation an dem der Carboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom in Pentosen zu verwandeln; viel mehr greift die Oxydation die primäre Alkoholgruppe an, wie eben der Uebergang der Gluconsäure in die Zuckersäure zeigt.

IV. Ueber das Verhalten der Zuckersäure im Thierkörper.

Die dritte Kohlenhydratsäure, die Zuckersäure, ist, wie aus den obigen Auseinandersetzungen hervorgeht, als ein Oxydationsproduct der Gluconsäure anzusehen. Sie ist gährungsunfähig, dreht die Polarisationsebene nach rechts, reducirt nicht Fehling'sche, wohl aber ammoniakalische Silberlösung. Ich habe dieselbe für meine Untersuchungen nach der Methode von Tollens und Sohst (47) mit der Modification dargestellt, dass das zunächst erhaltene saure Kaliumsalz unter Umgehung der theuren Silberverbindung in das wohlfeilere Bleisalz verwandelt wurde, das durch Zerlegung mit H_2S in üblicher Weise die freie Zuckersäure liefert.

Im Hinblick auf die für die Gluconsäure eruirten Thatsachen war a priori anzunehmen, dass die Zuckersäure zum grossen Theil vom Organismus nicht angegriffen werden und unverändert im Harn zur Ausscheidung gelangen würde. Meine Versuche ergaben aber bemerkenswerther Weise ein anderes Resultat.

Versuch 1. Kaninchen von 2650 g erhält 20 g zuckersaures Natrium[1]) per os in 30 ccm Wasser gelöst. Das Thier zeigt keinerlei abnormale Erscheinungen, wird aber nach 3 Tagen todt im Käfig aufgefunden. Der Harn von 48 Stunden (160 ccm) reducirt Fehling'sche Lösung, gährt, dreht 0,3 pCt. rechts und giebt eine Phenylhydrazinverbindung, die sich als Glucosazon erweist, keine Spur eines Hydrazids. Zuckersäure ist also nicht ausgeschieden worden. Es ist aber unter dem Einfluss der Zuckersäure eine Glykosurie entstanden, die nach den bei den Glucuronsäureversuchen gemachten Ausführungen als Säureglykosurie aufgefasst werden dürfte. Um festzustellen, ob nach Zufuhr von Zuckersäure Oxalsäure in vermehrter Menge ausgeschieden wird, wurden 100 ccm des Harns zur Oxalsäurebestimmung verwendet. Diese ergab 0,0012 g Oxalsäure. Das Kaninchen hat also innerhalb 48 Stunden 0,0019 g, d. h. 0,00095 g Oxalsäure in 24 Stunden ausgeschieden, eine Zahl, welche die bei normalen Kaninchen gefundenen Werthe kaum überschreitet. Eine deutliche Beeinflussung der Oxalsäureausscheidung liess sich also in diesem Versuch nicht constatiren. Dagegen habe ich in anderen Versuchen, in denen die Zuckersäure subcutan verabfolgt wurde, eine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung erhalten.

---

1) Hier und in allen Fällen durch genaue Neutralisation mit Soda in der Wärme dargestellt.



Versuch 2. Kaninchen von 1870 g erhält 10 g zuckersaures Narium in 30 ccm Wasser subcutan. Das Thier zeigt ähnliche Erscheinungen wie die Glucuronsäure-Kaninchen und geht nach 3 Tagen zu Grunde. Harn von 48 Stunden (200 ccm) gährt nicht, reducirt nicht und ist optisch inactiv. Bei der Phenylhydrazinprobe entsteht kein Hydrazid. Zuckersäure ist mithin nicht ausgeschieden worden. Die Oxalsäurebestimmung ging verloren.

Versuch 3. Kaninchen von 2070 g erhält 15 g zuckersaures Natrium in 30 ccm Wasser subcutan. Das Thier reagirt auf dieselben in ähnlicher Weise wie die Glucuronsäurethiere und geht nach 60 Stunden zu Grunde. Der innerhalb 48 Stunden gelassene Harn (260 ccm) reducirt nicht, gährt nicht und ist optisch inactiv. 150 ccm werden zur Oxalsäurebestimmung verwendet und enthalten 0,0098 g Oxalsäure, so dass die 48stündige Oxalsäureausscheidung 0,017 g betrug. Das Thier hat also in 24 Stunden 0,0085 g Oxalsäure ausgeschieden.

80 ccm Harn werden zur Phenylhydrazindarstellung verwendet. Es entstehen einzelne wenige Krystalle in so geringer Ausbeute, dass ihre Identificirung als Zuckersäurehydrazid nicht möglich ist. Von den 15 g subcutan eingeführter Zuckersäure sind also, wenn überhaupt, nur ganz minimale Spuren ausgeschieden worden.

Versuch 4. Kaninchen von 2190 g erhält 20 g zuckersaures Natrium in 40 ccm Wasser subcutan. Das Thier ist 20 Stunden später moribund und geht am folgenden Tage zu Grunde. Der innerhalb 24 Stunden entleerte Harn (190 ccm) reagirt sauer, reducirt Fehling'sche Lösung, dreht 0,4 pCt. rechts und gährt. Die 24stündige Oxalsäureausscheidung betrug 0,0079 g. Die Gährung und die Reduction zeigten die Anwesenheit von Traubenzucker an, die Rechtsdrehung war, ausser durch Zucker, noch durch geringe Mengen von Zuckersäure veranlasst. Denn durch Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin lässt sich aus dem Harn ausser Glucosazon ein Hydrazid in geringer Ausbeute gewinnen, die gerade zur Schmelzpunktbestimmung ausreicht. Diese ergiebt den für das Zuckersäurehydrazid characteristischen Schmelzpunkt von 210°. —

In diesem Versuche habe ich auch die Leber des Thieres auf Oxalsäure untersucht; dieselbe enthielt 0,015 g Oxalsäure, ein Befund, welcher den bei den Glucuronsäure-Thieren gemachten Beobachtungen völlig analog ist.

Es hat sich also gezeigt, dass unter dem Einfluss der Zuckersäure, ebenso wie bei den Glucuronsäureversuchen, bisweilen eine Glykosurie entsteht, und auch hier dürfte die Glucose nicht aus der Zuckersäure entstanden sein, die Zuckerausscheidung wird vielmehr im Sinne einer Säureglykosurie gedeutet werden müssen. Bei der subcutanen Einverleibung der Zuckersäure tritt eine vermehrte Oxalsäureausscheidung ein, sodass auch die Zuckersäure zum Theil über Oxalsäure verbrannt wird.

Sehr auffallend erscheint es nun, dass die Zuckersäure nicht als solche ausgeschieden wird. Während die aus 10 g gluconsaurem Natrium im Organismus entstehende Zuckersäure (aus 10 g Gluconsäure können 10,7 g Zuckersäure gebildet werden) zum Theil — etwa 10 pCt. — der weiteren Oxydution entgeht, werden 10 g direct eingeführter Zuckersäure anscheinend vollkommen oxydirt. Selbst von 15 g subcutan eingeführter Zuckersäure werden höchstens geringe Spuren ausgeschieden, während nach Zufuhr von 15 g Gluconsäure 1,6 g Zuckersäure ausgeschieden werden. Erst bei Steigerung der Dosis auf 20 g treten geringe Mengen von Zuckersäure, weit geringere als bei Zufuhr von 10 g Gluconsäure, im Harne auf.



Wie soll man sich diese auffallenden Befunde erklären? Die naheliegende Annahme, dass die Ursache derselben vielleicht in einer mangelhaften Resorption der Zuckersäure zu suchen ist, kann nicht zutreffend sein, da die Gluconsäure sowohl wie die Zuckersäure bei den in Frage stehenden Versuchen subcutan zugeführt worden sind; überdies habe ich in einem speciellen Versuch die Fäces auf Zuckersäure untersucht, jedoch mit völlig negativem Erfolg. Ich glaube, dass eine einwandsfreie Erklärung dieser Ergebnisse zur Zeit schwer möglich ist, da unsere Kenntnisse über die Oxydationsvorgänge im Organismus viel zu geringe sind. Aber es scheint mir, dass die gewonnenen Thatsachen selbst uns einen gewissen Einblick in den Oxydationsmodus des Thierkörpers gewähren.

Es zeigen die vorstehenden Versuche, dass die direct in den Organismus eingeführte Zuckersäure, wenn sie auch nicht als solche ausgeschieden wird, doch nicht vollkommen oxydirt wird; denn das Auftreten vermehrter Mengen von Oxalsäure im Harn beweist, dass die Oxydation der Zuckersäure z. Th. nur bis zur Oxalsäure durchgeführt wird, die als Product unvollständiger Oxydation der Zuckersäure zur Ausscheidung gelangt. Wenn aber die Zuckersäure nicht direct dem Organismus zugeführt wird, sondern sich erst durch Oxydation aus der Gluconsäure im Körper bildet, so entgeht sie zu einem beträchtlichen Antheil der Verbrennung vollkommen; dieser Theil wird nicht einmal bis zur Oxalsäure verbrannt. Der Organismus ist also im Stande, eine ihm zugeführte Substanz anzugreifen, während dieselbe durch Oxydation eines anderen Körpers im Organismus selbst entstandene Substanz z. Th. der Verbrennung vollkommen entgeht. Mit anderen Worten: der Organismus greift die ihm auf einmal zugeführte Zuckersäure mit der ganzen für diesen Zweck disponiblen Oxydationsenergie an, die ausreicht, die Verbrennung wenigstens bis zu einem bestimmten Punkt durchzuführen; führt man aber dem Körper eine Vorstufe der Zuckersäure — die Gluconsäure — zu, so muss er diese zunächst zur Zuckersäure oxydiren; hierzu verbraucht er einen gewissen Vorrath an Oxydationsenergie und ist nun nicht mehr im Stande, die gebildete Zuckersäure in ihrer Gesammtheit anzugreifen. Selbstredend ist dies nur ein Versuch, dem Wunsch, die erhaltenen Thatsachen zu erklären, Rechnung zu tragen.

In dem folgenden Capitel sollen noch andere, die unvollkommene Oxydation betreffenden Fragen besprochen werden.

V. Zur Frage der unvollkommenen Zuckeroxydation.

In früheren Arbeiten habe ich darauf hingewiesen (45), dass der Glucuronsäure im normalen und pathologischen Stoffwechsel eine grössere Bedeutung zukommt, als man ihr früher beigemessen hat, und ich habe eine Anzahl von Fällen mitgetheilt, in denen man häufig eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung beobachtet. Diese meine Befunde (bezüglich



Einzelheiten derselben verweise ich auf meine Arbeit in der Deutschen medicinischen Wochenschrift, No. 16 und 17, 1901) sind inzwischen von verschiedenen Seiten bestätigt worden. Die Ursachen für eine gesteigerte Glucuronsäureausscheidung können verschiedene sein. Ich lasse hierbei diejenigen Fälle ganz ausser Acht, in denen direct Substanzen, die sich mit der Glucuronsäure verbinden, wie Campher, Chloralhydrat, in den Organismus eingeführt, und dann als gepaarte Glucuronsäure ausgeschieden werden; ich habe vielmehr nur solche Fälle im Auge, bei denen eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung beobachtet wird, ohne dass derartige Substanzen in den Kreislauf gelangt sind. In diesen Fällen kann nun eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung zunächst durch eine gleichzeitige Vermehrung der normalen Glucuronsäurepaarlinge Phenol und Indol zu Stande kommen. Es ist bekannt, dass die aromatischen Substanzen sich im Organismus zum grössten Theil mit der Schwefelsäure verbinden und als Aetherschwefelsäuren ausgeschieden werden, während nur ein kleiner Theil derselben sich mit der Glucuronsäure paart, sodass jeder normale Harn geringe Mengen von Phenol- und Indoxylglucuronsäure enthält (Mayer und Neuberg). Wenn nun aus irgend welchen Ursachen (Darmstörungen — wie Obstipation — Darmverschluss, Anwesenheit eines Eiterherdes im Körper etc.) Phenol bezw. Indoxyl in sehr grosser Menge gebildet werden, so kann es vorkommen, dass die disponible Schwefelsäure zur Bindung derselben nicht ausreicht, so dass die Glucuronsäure in grösserem Umfange als Paarling herangezogen wird, und es werden dann grössere Mengen von Phenol und Indoxylglucuronsäure im Harne erscheinen. Ich habe jedoch in einer Reihe von Fällen eine gesteigerte Glucuronsäureausscheidung constatirt, bei denen von vornherein eine gleichzeitige Vermehrung von Phenol oder Indoxyl sehr unwahrscheinlich erschien, nämlich bei directer Zufuhr grösserer Zuckermengen, ferner bei Fällen von schweren Respirations- und Circulationsstörungen, und endlich beim Diabetes melitus, und ich habe die in diesen Fällen gefundene vermehrte Glucuronsäureausscheidung als Ausdruck einer unvollkommenen Oxydation des Traubenzuckers aufgefasst. Ich stellte mir vor, dass die Oxydation des Zuckers bis zur Glucuronsäure in normaler Weise verläuft, während der weitere Abbau des Moleküls zum Theil gehemmt ist. Wenn nun grössere Mengen von Glucuronsäure circuliren, so werden sich die aromatischen Substanzen, die sich sonst nur zum geringen Theil mit ihr paaren, jetzt in grösserer Menge mit ihr verbinden, und es wird zu einer vermehrten Ausscheidung von Phenol und Indoxylglucuronsäure kommen, ohne dass Phenol und Indoxyl selbst vermehrt sind. Es müsste dann in diesen Fällen die Schwefelsäure in geringerem Umfange zur Bindung herangezogen werden, so dass eine Verminderung der Aetherschwefelsäuren im Harn eintreten müsste.

Was zunächst die Versuche von alimentärer Glykosurie anlangt, bei



denen ich eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung am häufigsten beobachtet und im Sinne einer unvollkommenen Oxydation des Traubenzuckers gedeutet habe, so konnte natürlich der Einwand erhoben werden, dass die Glucuronsäurevermehrung durch eine gleichzeitige Steigerung von Phenol und Indoxyl veranlasst ist, oder dass möglicherweise unter dem Einfluss des Traubenzuckers noch andere bisher unbekannte Körper entstehen, die sich mit der Glucuronsäure paaren. Diese letztere Annahme könnte vielleicht in Untersuchungen von Neubauer (41) eine Stütze finden, der gezeigt hat, dass fast sämmtliche Alkohole und Ketone sowie einzelne ungesättigte Kohlenwasserstoffe im Organismus zu einem geringen Antheil in gepaarte Glucuronsäuren übergehen; aber da Neubauer selbst zu dem Schluss kommt, dass diese Körper im thierischen Stoffwechsel nicht in grösserer Menge als intermediäre Producte auftreten können, und da wir nicht die geringsten Anhaltspunkte dafür haben, dass nach Zufuhr von Traubenzucker derartige Substanzen entstehen, so dürfte diese Möglichkeit kaum ernstlich in Betracht gezogen werden. Was eine eventuelle Phenol- und Indoxylvermehrung nach Traubenzucker anlangt, so war eine solche von vornherein sehr unwahrscheinlich, da nach den Forschungen der letzten Jahre Phenol und Indol nur durch bakterielle Processe im Darm entstehen können und eine vermehrte Darmfäulniss durch Traubenzuckerzufuhr nach allen Erfahrungen nicht hervorgerufen wird. Da nun aber in jüngster Zeit F. Blumenthal und Lewin (48) die Anschauung ausgesprochen haben, dass Phenol und Indol auch durch Eiweisszerfall in den Geweben selbst entstehen können, habe ich den Einfluss auf einmal eingeführter Zuckermengen auf die Phenol- und Indoxylausscheidung untersucht und gleichzeitig die Glucuronsäure und Aetherschwefelsäureausscheidung geprüft. Bevor ich meine diesbezüglichen Versuche mittheile, möchte ich einige allgemeine Bemerkungen über die Phenol- und Indoxylausscheidung bei Kaninchen vorausschicken. Die Phenolausscheidung normal ernährter Kaninchen ist eine verhältnissmässig geringe. Bei mangelhafter Nahrungszufuhr sinkt sie, und Salkowski (49) hat festgestellt, dass hungernde Kaninchen gar kein oder höchstens Spuren von Phenol ausscheiden. Diese Thatsache lässt es gänzlich ausgeschlossen erscheinen, dass beim Kaninchen eine Entstehung von Phenol aus zerfallendem Körpereiweiss statt hat. Bezüglich der Indoxylausscheidung ist es seit Langem bekannt, dass ausreichend ernährte Kaninchen kein Indoxyl ausscheiden. Dagegen findet man bei Hungerkaninchen stets reichlich Indoxyl im Harn. Die Indoxylausscheidung bei Hungerthieren kann aber, wie dies klar aus den eingehenden Untersuchungen Fr. Müller's (50) hervorgeht, nicht als Beweis für eine Bildung von Indol aus Körpereiweiss angesehen werden, da wir wissen, dass die Fäulnissprocesse im Hunger keineswegs sistiren. Ein stringenter Beweis für die Entstehung des Indols aus zer-



fallendem Körpereiweiss scheint mir bis jetzt überhaupt nicht, auch nicht durch die neueren Untersuchungen von Blumenthal und Lewin, erbracht, da der Nachweis von Indol in den Muskeln und Organen hungernder Thiere bis heute nicht gelungen ist. Ich habe mich nun überzeugt, dass Kaninchen, die bei ausreichender Nahrungszufuhr niemals Indican ausscheiden, sofort Indoxylurie bekommen, sobald die Nahrungsaufnahme ungenügend wird. Diese Erfahrung lehrt, dass bei allen Versuchen, welche die Indoxylausscheidung bei Kaninchen betreffen, die Ernährung der Thiere entsprechend berücksichtigt werden muss. Ich habe daher in dem folgenden Versuche streng darauf geachtet, dass das Kaninchen ausreichend ernährt wurde, um keine Unterernährung und keine etwa durch diese veranlasste Stoffwechselstörung hervorzurufen. In der folgenden Tabelle ist der Einfluss grösserer Zuckermengen auf die Phenol-, Indoxyl-, Glucuronsäure- und Aetherschwefelsäureausscheidung ersichtlich[1]).

Kaninchen 2600 g.

Nahrung: 400 Kohl, 300 Mohrrüben. — Endgewicht: 2640 g.

Datum	Phenolausscheidung	Aetherschwefelsäure als SO_3	Indoxyl	Zucker- und Glucuronsäure	Bemerkungen.
17.—19. Oct.	0,0060	0,050	—	—	
19.—21. „	0,0051	0,065	—	—	
21.—23. „	0,0049	0,070	—	—	
23.—25. „	0,0047	0,040	—	2,7 g Glukose, vermehrte Glucuronsäure - Ausscheidung.	Am 23. und 24. je 40 g Traubenzucker, die Hälfte per os, die Hälfte subcutan.
25.—27. „	0,0051	0,053	—	0,6 g Glukose. Glucuronsäurevermehrung.	
27.—29. „	0,0049	0,051	—	Linksdrehung v. 0,5 pCt. Bromphenylhydrazinverbindung.	
29.—31. „	0,0052	0,062	—	—	

	Durchschnittlich 2tägige Ausscheidung von Phenol	Aetherschwefelsäuren
Vorperiode	0,0053	0,062
Zuckertage	0,0049	0,047
Nachperiode	0,0050	0,057

1) Die Phenolbestimmungen wurden nach den Angaben von C. Neuberg (51) ausgeführt. Die Aetherschwefelsäuren wurden nicht nach dem Salkowski'schen Verfahren bestimmt, weil Kossel (52) bei seinen Versuchen über das Phenetol festgestellt hat, dass bei Gegenwart gepaarter Glucuronsäuren im Harn unter Umständen durch die Barytmischung auch Aetherschwefelsäuren mitgefällt werden können. Ich habe daher die Aetherschwefelsäurebestimmungen nach der alten Baumann'schen Methode ausgeführt.



Die vorstehenden Zahlen zeigen, dass die Zuckerzufuhr ohne jeden Einfluss auf die Phenol- und Indoxylausscheidung ist. Die auftretende Glucuronsäureausscheidung kann also nicht durch eine Vermehrung der normalen Glucuronsäurepaarlinge Phenol und Indol erklärt werden. Was die Aetherschwefelsäureausscheidung anlangt, so war a priori auf eine bedeutende Verminderung derselben nicht zu rechnen, da die Aetherschwefelsäureausscheidung auch bei Kaninchen eine ziemlich schwankende Grösse ist. Immerhin ist eine deutlich wahrnehmbare Beeinflussung der Aetherschwefelsäureausscheidung zu erkennen; dieselbe sinkt an den Zuckertagen im Gegensatz zur Phenolausscheidung, die ziemlich constant bleibt. Somit lässt sich die vermehrte Glucuronsäureausscheidung kaum anders als in der von mir angegebenen Weise erklären, und es erscheint durchaus gerechtfertigt, das Auftreten der Glucuronsäure auf eine unvollständige Zuckeroxydation zurückzuführen.

Aehnlich liegen nun die Verhältnisse bei Fällen von schweren Respirations- und Circulationsstörungen, bei denen ich so verhältnissmässig häufig Glucuronsäure im Harn gefunden habe, dass ich einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Glucuronsäureausscheidung und der Respirationsstörung annehmen muss. Die Beziehungen zwischen Glucuronsäure- und Zuckerausscheidung treten auch hier deutlich hervor. Denn es ist bekannt, dass beim Thier hochgradige, in Folge mangelhafter O_2-Zufuhr veranlasste Dyspnoe sehr oft eine Zuckerausscheidung zur Folge hat (53). Beim Menschen hat man allerdings selbst bei den schwersten dyspnoeischen Zuständen niemals Zucker im Harn gefunden. Dadurch, dass ich in solchen Fällen wiederholt eine gesteigerte Glucuronsäureausscheidung constatiren konnte, schien mir gerade ein Bindeglied zwischen den durch das Thierexperiment gewonnenen Thatsachen und den Beobachtungen am Menschen gegeben zu sein. Begreiflicherweise ist selbst in den schwersten Respirations- und Circulationsstörungen des Menschen der O_2-Mangel nur selten so hochgradig, wie wir ihn künstlich beim Thier erzeugen können. Während also im Thierexperiment ein Theil des Zuckers vollkommen der Oxydation entgeht, wird bei den meist geringeren Respirationsstörungen, wie wir sie am Menschen beobachten, die Zuckerverbrennung nur so weit geschädigt, dass der Organismus den Zucker bis zur Glucuronsäure noch zu oxydiren vermag, während die weitere Zersetzung bisweilen nicht mehr von Statten geht. Sobald in der That auch beim Menschen die Behinderung der O_2-Zufuhr die höchsten Grade erreicht, sehen wir auch hier Zucker im Harn auftreten, wie dies in eclatantester Weise bei der Kohlenoxydvergiftung zu Tage tritt, bei welcher schon im Jahre 1866 von Hasse und Friedberg (54) Zucker im Harn gefunden wurde, welche Beobachtung später von Frerichs und Anderen wiederholt bestätigt worden ist.

Ich habe nun einige Thierexperimente ausgeführt und habe unter

dem Einfluss starker Dyspnoe bei Kaninchen eine beträchtlich gesteigerte Glucuronsäureausscheidung hervorrufen können, wie dies aus dem folgenden Versuche hervorgeht:

Versuch 1. Nach ausgeführter Tracheotomie wurde in die Trachea eines Kaninchens ein Glasrohr eingeführt und befestigt, das mit einem einen Quetschhahn tragenden Gummischlauch versehen war, so dass die Sauerstoffzufuhr genau regulirt werden konnte. Der zwei Stunden nach Beginn einer starken Dyspnoe gelassene Harn enthält 0,2 pCt. Zucker. Der innerhalb der nächsten 12 Stunden entleerte, zum Theil aus der Blase ausgepresste Harn zeigt starke Reduction, deutliche Gährung, ist aber optisch völlig inactiv. Nach der Vergährung zeigt dieser Harn noch immer starke Reduction und eine Linksdrehung von 0,7 pCt. In diesem vergohrenen Harn waren so erhebliche Mengen von Glucuronsäure vorhanden, dass nach der Spaltung desselben mit Säure die Darstellung der Bromphenylhydrazinverbindung mit Leichtigkeit gelang.

Gewiss kann auch hier der Einwand erhoben werden, dass die beträchtlich vermehrte Glucuronsäureausscheidung nur durch eine gleichzeitige Vermehrung von Phenol und Indol veranlasst wurde. Wenn diese Möglichkeit zwar von vornherein kaum anzunehmen war, weil die aromatischen Substanzen bei Respirations- und Circulationsstörungen bisher niemals vermehrt gefunden wurden, und beispielsweise Brieger (55) und von Noorden (56) selbst bei den schwersten incompensirten Herzfehlern mit starker Dyspnoe niemals eine vermehrte Phenol- oder Indolausscheidung nachweisen konnten, so habe ich doch im Hinblick auf die Blumenthal-Lewinschen Ausführungen in weiteren Versuchen neben der Glucuronsäureausscheidung auch die Phenol- und Indoxylausscheidung untersucht. Es haben diese Versuche für die Entscheidung der hier in Betracht kommenden Fragen insofern etwas Missliches, als es kaum gelingt, die Thiere mehrere Tage am Leben zu erhalten, weil die Canüle sich leicht durch Schleim oder Blutgerinnsel verstopft, sodass längere Versuchsreihen schwer durchführbar sind. Ich verfüge aber doch über fünf Versuche, bei denen die Kaninchen 20—26 Stunden am Leben blieben.

Die Dyspnoe wurde in derselben Weise wie bei Versuch I hervorgerufen.

Versuch 2. Kaninchen von 2100 g, das vor dem Versuch mehrere Tage lang 300 g Mohrrüben und 300 g Kohl täglich erhalten hatte, wird in der beschriebenen Weise operirt und 3 Stunden lang in stärkster Dyspnoe belassen. Nach 3stündiger Pause wiederum 3 Stunden starke Dyspnoe. Das Thier geht 25 Stunden nach der Operation zu Grunde. Der während der letzten 24 Stunden vor der Operation entleerte Harn hatte folgendes Verhalten gezeigt:

Reduction	normal,
Drehung	ganz schwach links,
Indican	negativ.

Die Phenolausscheidung an den beiden letzten Tagen vor Beginn des Dyspnoeversuches betrug 0,0059 bezw. 0,006 g.

Während des eigentlichen Versuches hat das Thier keine Nahrung zu sich genommen. Der zum Theil spontan gelassene, zum Theil aus der Blase durch Druck entleerte Harn (110 ccm) reagirt neutral, reducirt stark, gährt, dreht 0,4 pCt. rechts. Die Indicanreaction fällt positiv aus. Nach der Vergährung zeigt der Harn Linksdrehung von 0,2 pCt. auf Traubenzucker berechnet. Der vergohrene Harn wird in der üblichen Weise mit H_2SO_4 behandelt und zeigt nun deutliche Rechtsdrehung von 0,1 bis 0,2 pCt. Die Anwesenheit von Glucuronsäure war damit sichergestellt, auch ohne Darstellung der Bromphenylhydrazinverbindung, die bei der geringen Harnmenge nicht möglich war. 40 ccm des Harns wurden zur Phenolbestimmung verwendet;



diese ergab 0,0019 g Phenol. Das Thier hat also innerhalb der nächsten 25 Stunden nach der Operation 0,0052 g Phenol ausgeschieden.

Das Kaninchen hat Zucker, Glucuronsäure und Indoxyl ausgeschieden. Keine Phenolvermehrung.

Versuch 3. Kaninchen von 2230 g. Nahrungszufuhr vor dem Versuch 800 g Mohrrüben, 400 g Kohl. Der Harn, während der beiden letzten Tage enthält keinen Zucker, kein Indican. Die Phenolbestimmung während der letzten 24 Stunden ergiebt 0,0047 g Phenol. Das Thier wird während des Versuchs 5 Stunden in stärkster Dyspnoe gehalten und lebt 22—23 Stunden ohne Nahrung zu sich zu nehmen. Bei der Section zeigt sich die Operationswunde vereitert und eine jauchige Phlegmone entlang der Halsmuskulatur.

Harnbefund:

Menge	100 ccm
Reaction	neutral
Reduction	positiv
Gährung	positiv
Drehung	0,4 pCt. rechts
Indican	positiv.

Nach der Vergährung ist der Harn inactiv. Die Phenolbestimmung ergiebt 0,0093 g Phenol.

Das Thier hat Zucker, aber keine Glucuronsäure ausgeschieden, zeigt Indoxylurie und eine erhebliche Vermehrung der Phenolausscheidung.

Versuch 4. Kaninchen von 2975 g erhält 300 g Mohrrüben, 300 g Kohl, 100 g Hafer und entleert normalen Harn. 24stündige Phenolausscheidung vor der Operation 0,0052 g. Das Thier geht 20 Stunden nach der Operation zu Grunde und befand sich während dieser Zeit im ganzen 7 Stunden in stärkster Dyspnoe.

Harnbefund:

Menge	90 ccm
Reaction	sauer
Reduction	positiv
Gährung	positiv
Drehung	0,1 pCt. links
Indican	positiv

Die Gährung und gleichzeitige Linksdrehung zeigten mit genügender Sicherheit die Anwesenheit von Zucker und gepaarter Glucuronsäuren an. Die während der 20 Stunden ausgeschiedene Phenolmenge betrug 0,0040 g.

Das Thier hat Zucker, Glucuronsäure und Indican ausgeschieden. Eine Phenolvermehrung ist nicht vorhanden.

Versuch 5. Kaninchen von 2260 g. Nahrungszufuhr 400 g Kohl, 200 g Mohrrüben. Entleert normalen Harn. Phenolbestimmung während der letzten 24 Stunden vor der Operation ergiebt 0,0060 g. Während des Versuchs 2mal stärkste Dyspnoe von je 3stündiger Dauer. Das Thier lebt ca. 20 Stunden.

Harnbefund:

Menge	120 ccm
Reaction	neutral
Reduction	positiv
Gährung	positiv
Drehung	0,5 pCt. rechts
Indican	positiv

Nach der Vergährung ist der Harn optisch inactiv. Phenolausscheidung: 0,0039 g.

Das Thier hat Zucker und Indican ausgeschieden, keine Glucuronsäure, eine vermehrte Phenolausscheidung besteht nicht.

Versuch 6. Kaninchen von 2700 g. Nahrungszufuhr dieselbe wie bei Versuch 5. Entleert normalen Harn. 24stündige Phenolausscheidung vor der Operation 0,0057 g. Die Dyspnoe dauert 6 Stunden an. Das Thier lebt 24—26 Stunden.

Harnbefund:

Menge	110 ccm
Reaction	sauer
Reduction	positiv
Gährung	positiv
Drehung	0,2 pCt. rechts
Indican	positiv
Phenolausscheidung . .	0,0051 g.

Nach der Vergährung zeigt der Harn Linksdrehung von 0,6 pCt. Aus demselben lässt sich nach Spaltung mit Säure die Bromphenylhydrazinverbindung der Glucuronsäure isoliren.

Das Kaninchen hat Zucker, Glucuronsäure und Indican ausgeschieden, eine Phenolvermehrung ist nicht vorhanden.

Besprechen wir nun die Ergebnisse dieser fünf Versuche, so hat sich gezeigt, dass die Thiere unter dem Einfluss der Dyspnoe ausnahmslos Traubenzucker ausgeschieden haben. In drei Fällen war eine vermehrte Glucuronsäure-Ausscheidung vorhanden, in zwei Fällen konnte keine Glucuronsäure nachgewiesen werden.

Im Lichte der Theorie von der unvollkommenen Zuckeroxydation hat dies nichts Auffälliges, da bei einer bestehenden Glycosurie natürlich nicht immer Glucuronsäure aufzutreten braucht.

Eine Indoxylausscheidung war in allen Versuchen zu beobachten; es trat immer eine deutliche, Indikanreaction im Harne auf. Aber diese Indoxylurie braucht durchaus nicht mit der Dyspnoe im Zusammenhang zu stehen; denn da die Thiere während der Versuchsdauer nichts gefressen haben, und Kaninchen, die auch nur einen Tag keine Nahrung zu sich nehmen, stets Indoxyl ausscheiden, so erklärt sich die Indikanausscheidung in einfachster Weise. Keineswegs kann dieselbe die Ursache der oft recht beträchtlichen Glucuronsäureausscheidung gewesen sein, denn, wie ich mich wiederholt überzeugt habe, scheiden Kaninchen, die mehrere Tage gehungert haben, und deren Harn grosse Mengen von Indoxyl enthält, deshalb doch keine Glucuronsäure aus. Ueberdies ist in zwei Versuchen gar keine Glucuronsäure aufgetreten, und auch in diesen beiden Fällen war die Indoxylausscheidung vorhanden.

Was endlich die Phenolausscheidung anlangt, so trat eine Vermehrung derselben unter dem Einfluss der Dyspnoe nicht ein. Nur in einem Versuch (No. 3) erhielt ich das Doppelte der vorher ausgeschiedenen Menge. Hier war es aber zu einer Infection der Wunde gekommen, die zu einer jauchigen Phlegmone geführt hatte; durch diese Thatsache ist



die Phenolvermehrung hinlänglich aufgeklärt. Ueberdies war gerade in diesem Versuch keine Glucuronsäure nachzuweisen. Ein Zusammenhang zwischen Glucuronsäure-Ausscheidung einerseits und Phenol- und Indoxylausscheidung andererseits lässt sich also nicht nachweisen. Das Auftreten der Glucuronsäure in diesen experimentellen Versuchen und in den Fällen von schweren Circulations- und Respirationsstörungen kann also nicht durch eine Vermehrung der normalen Glucuronsäurepaarlinge erklärt werden, und nach meinen früheren Auseinandersetzungen erscheint es am zwanglosesten, die vermehrte Glucuronsäure-Ausscheidung als Ausdruck einer unvollkommenen Oxydation des Traubenzuckers aufzufassen.

Für die Auffassung, dass das Auftreten der Glucuronsäure in gewissen Fällen durch unvollständige Oxydation der Glucose veranlasst ist, sprechen übrigens noch eine Reihe von Momenten, die ich in Folgendem kurz besprechen will.

Zunächst erscheint es doch auffallend, dass in allen Fällen, bei denen ich häufig eine vermehrte Glucuronsäure-Ausscheidung beobachtet und in dem erwähnten Sinne gedeutet habe, auch Traubenzucker ausgeschieden wird. In den Versuchen von alimentärer Glycosurie, beim Diabetes mellitus tritt der Zusammenhang zwischen Zucker- und Glucuronsäureausscheidung ohne Weiteres hervor; aber auch die Fälle von schweren Circulations- und Respirationsstörungen lassen einen solchen Zusammenhang deutlich erkennen, da ja im Thierexperiment fast regelmässig eine Glycosurie unter dem Einfluss der Dyspnoe auftritt.

Es war also sehr naheliegend, in den erwähnten Fällen das Auftreten der Glucuronsäure mit der Zuckeroxydation in Beziehung zu bringen, und dies um so mehr, als ich das Vorkommen unvollkommener Oxydation im Bereiche der Kohlenhydrate sicher erwiesen habe; ich brauche nur auf dies chon wiederholt besprochene Zuckersäureausscheidung nach Gluconsäure-Verfütterung zu verweisen und auf die vermehrte Oxalsäureausscheidung nach Glucuronsäure- und Zuckersäurezufuhr. Auch die seit Langem bekannte Thatsache, dass nach Zufuhr einzelner Substanzen, wie Chloralhydrat und Morphium das eine Mal die betreffenden gepaarten Glucuronsäuren ausgeschieden werden, ein anderes Mal aber Zucker im Harne auftritt, ferner die Beobachtung, dass gewisse Körper — beispielsweise die Orthonitrophenylpropiolsäure (G. Hoppe-Seyler [57]) — bei der einen Thierart stets als gepaarte Glucuronsäuren ausgeschieden werden, bei einer anderen Species aber regelmässig eine Glycosurie hervorrufen, sprechen unbedingt für die Anschauung, dass zwischen der Glucuronsäure- und Zuckerausscheidung enge Beziehungen bestehen müssen. — Hierher gehören alle diejenigen Fälle, die Naunyn (58) unter dem Namen „laevogyre Dextrosurien" zusammenfasst, deren bisher ziemlich dunkler Entstehungsmodus im Lichte der von mir aufgestellten Theorie wesentlich geklärt wird.



Eine Hauptstütze für die entwickelte Anschauung von der unvollständigen Zuckeroxydation liefert m. E. eine sehr interessante Beobachtung von K. A. H. Mörner (59).

Der schwedische Forscher fand nämlich regelmässig im Harne eine Substanz, deren Existenz allein nichts Anderes als der Ausdruck einer unvollkommenen Oxydation ist — die Chondroitinschwefelsäure. Denn nach den erwähnten Untersuchungen von Schmiedeberg (13) ist diese Substanz der Schwefelsäureester einer mehrfach acetylirten Anhydrochitosaminglucuronsäure, d. h. von

$$\begin{array}{l} CHO - CH - CH.OH - CH.OH - CH.OH - CH_2.OH \\ \qquad\quad | \\ \qquad\quad N:CH - CH.OH - CH.OH - CH.OH - CH.OH - COOH. \end{array}$$

Man hat nun häufig die physiologische Rolle der Glucuronsäure ausschliesslich in ihrer entgiftenden Function erblicken wollen. Eine derartige Annahme ist für diesen Fall ausgeschlossen. Denn einmal wissen wir aus den Untersuchungen von Fr. Müller (60), C. Neuberg (61) und Langstein (62), dass das Chitosamin in beträchtlichem Umfange am Aufbau der verschiedensten Proteinstoffe betheiligt ist, andererseits aus den Arbeiten von Fraenkel und Offer (63), sowie Fabian (64), dass eingeführtes Chitosamin den Organismus unverändert verlässt und keine Giftwirkung entfaltet — jedenfalls nicht zu einer Glucuronsäureausscheidung führt. Wenn nun eine Verbindung von Chitosamin und Glucuronsäure eben in Form der Chondroitinschwefelsäure dauernd zur Ausscheidung gelangt, so kann die Gegenwart der Glucuronsäure unmöglich den Zweck der Entgiftung haben, und wir haben hier den eklatanten Fall, dass zwei Substanzen aus der Kohlenhydratreihe nicht zu ihren Oxydationsendproducten CO_2, H_2O und (NH_3) — oxydirt werden, sondern verbunden in einem intermediären Stadium zur Ausscheidung gelangen[1].

1) Anmerkung bei der Correctur: Auf dem letzten Congress für innere Medicin im April d. J. hat M. Bial meine Anschauung von der unvollkommenen Zuckeroxydation bekämpft auf Grund von Erwägungen, die eine kurze Besprechung erfordern. Bial hält es nicht für erwiesen, dass in den Fällen, in denen ich eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung constatirt hatte, wirklich eine solche vorhanden ist, und meint, dass dieselbe nur durch eine leichtere Spaltbarkeit der betreffenden gepaarten Glucuronsäuren vorgetäuscht sein könne. Diese Vermuthung wird schon durch die Thatsache völlig widerlegt, dass in den von mir geschilderten Fällen die entsprechenden gepaarten Glucuronsäuren selbst vermehrt sind. Wenn ich experimentell Linksdrehungen bis zu 0,7 pCt. erhalten habe, die durch Glucuronsäureverbindungen veranlasst waren, so kann doch dieses Auftreten grösserer Mengen gepaarter Glucuronsäuren nichts mit der Spaltbarkeitt derselben zu thun haben. Ueberdies entbehrt die Vorstellung jeder Begründung, dass ein und dieselben gepaarten Glucuronsäuren das eine Mal leichter, das andere Mal schwerer gespalten werden sollen. Des weiteren habe ich in allen principiellen Fällen mich nicht mit dem von



Einer besonderen Besprechung bedürfen noch die Verhältnisse beim Diabetes mellitus.

Dass hier eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung relativ häufig zu beobachten ist, ist ganz erklärlich, da bei den Wechselbeziehungen zwischen Zucker- und Glucuronsäureausscheidung gerade beim Diabetes die Bedingungen für eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung besonders günstige sind. Dass diese letztere auch beim Diabetes in der von mir angegebenen Weise zu Stande kommen kann, dafür spricht unter Anderem auch der Umstand, dass man sie am häufigsten findet, wenn der Zucker fehlt oder vollständig aus dem Harn geschwunden ist.

Beim Diabetes mellitus zeigt sich nun eine unvollkommene Oxydation des Zuckers auch noch in der Ausscheidung einer anderen Substanz — nämlich der Oxalsäure. Die Oxalurie der Diabetiker ist allerdings schon in früheren Zeiten mit der Zuckeroxydation in Zusammenhang gebracht worden, wie denn überhaupt vor etwa 50 Jahren die Oxalsäure allgemein als Oxydationsproduct des Zuckers aufgefasst worden ist (65).

Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Oxalsäureausscheidung der Diabetiker stammen aus den 70er Jahren und rühren von Fürbringer (66) her. Fürbringer theilte damals einen Fall von Diabetes mit, der mit hochgradiger Oxalurie einherging. Bei diesem Kranken nahm merkwürdiger Weise bei Zufuhr von Kohlenhydraten die Glykosurie ab, wogegen die Oxalsäureausscheidung anstieg. Es war also ein ausgesprochener Antagonismus zwischen Zucker- und Oxalsäureausscheidung

---

mir für klinische Zwecke angebenen Nachweis der Glucuronsäure mittelst der Orcinreaction begnügt, sondern auch die Bromphenylhydrazinverbindung der Glucuronsäure dargestellt. Sobald es aber gelingt, diese aus einem Harn zu isoliren, so ist sicher eine Vermehrung der Glucuronsäureausscheidung vorhanden; denn die Darstellung des Glucuronsäure-Bromphenylhydrazins ist erst dann möglich, wenn ca. 0,5 g Glucuronsäure anwesend sind, während die normale 24stündige Glucuronsäureausscheidung nach den Feststellungen von Neuberg und mir etwa 0,08 g beträgt.

Bial hat fernerhin Glucuronsäure in den Fäces aufgefunden und die an und für sich sehr interessante Beobachtung gemacht, dass, wenn die Resorption verschlechtert ist, grössere Mengen von Glucuronsäure durch den Darm ausgeschieden werden, so dass geringere Mengen im Harn auftreten. Dieser Befund soll nach Bial gegen die von mir vertretene Auffassung sprechen. Das ist jedoch m. E. keineswegs der Fall. Denn in denjenigen Fällen, in denen ich am häufigsten eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung beobachtet habe, in den Versuchen von alimentärer Glykosurie, kann die Resorption, wenn sie überhaupt beeinflusst wird, nur verschlechtert sein, da durch Zufuhr von Traubenzucker unter Umständen diarrhöische Entleerungen erfolgen können. Nach der Anschauung von Bial müssten sich also in diesen Fällen grössere Mengen von Glucuronsäure in den Fäces finden und nur wenig Glucuronsäure durch den Harn ausgeschieden werden. Meine Beobachtungen lehren aber gerade das Gegentheil. Ich kann daher in den Befunden von Bial kein Moment erblicken, das meine Ansichten von der unvollkommenen Oxydation zu erschüttern vermöchte.



zu constatiren, so dass am meisten Oxalsäure im Harn auftrat, als der Zucker ganz geschwunden war. Von späteren Autoren ist der Oxalsäureausscheidung beim Diabetes wenig Beachtung geschenkt worden, nur Cantani (67) hat immer wieder auf die Oxalurie der Diabetiker hingewiesen, und auch Naunyn (68) erwähnt, dass er Oxalurie häufig in leichten Diabetesfällen gefunden hat, und dann, wenn in Folge diätetischer Maassnahmen der Zucker aus dem Urin beinahe oder ganz schwand, so dass also ein vicariirendes Verhältniss zwischen Zucker- und Oxalsäureausscheidung zu bestehen schien. Die Untersuchungen der letzten Jahre über die Herkunft der Oxalsäure haben nun in übereinstimmender Weise solche Resultate ergeben, die mit der früher ausgesprochenen Ansicht, dass die Oxalsäure aus dem Zucker stammt, in directem Widerspruch stehen. Mills (69), im Laboratorium von Salkowski, sowohl wie Lüthje (70) und vor Kurzem erst Stradomsky (71), der unter Salkowski's Leitung arbeitete, haben in sehr sorgfältigen Untersuchungen festgestellt, dass gerade bei einer kohlenhydratreichen Nahrung die Oxalsäureausscheidung am niedrigsten war. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass die Oxalsäure im Organismus nicht aus den Kohlenhydraten entsteht. Nun habe ich aber nach Zufuhr von Glucuronsäure eine starke Steigerung der Oxalsäureausscheidung festgestellt. Es fragt sich daher, wie diese Thatsachen, dass einerseits nach meinen Beobachtungen Oxalsäure aus der Glucuronsäure gebildet wird, andererseits vermehrte Zufuhr von Kohlenhydraten nach den genannten Autoren keine Erhöhung der Oxalsäureausscheidung bewirkt, mit einander zu vereinigen sind.

Ich glaube, dass der Widerspruch nur ein scheinbarer ist. In den Versuchen der erwähnten Forscher hat der Organismus die Kohlenhydrate noch zu bewältigen und in normaler Weise zu CO_2 und H_2O zu oxydiren vermocht, da die Zufuhr von Kohlenhydraten sich doch immerhin noch in beschränkten Grenzen hielt und — das ist entscheidend — niemals zur alimentären Glykosurie führte. Eine vermehrte Oxalsäureausscheidung ist aber a priori nur dann zu erwarten, wenn die eingeführten Kohlenhydratmengen nicht vollständig oxydirt werden können.

Um daher zu eruiren, ob die Oxalsäure im Körper aus dem Zucker entstehen kann, erscheint es nothwendig, dem Organismus so grosse Quantitäten von Zucker einzuführen, dass dieselben nicht mehr völlig verbrannt werden können. Bei einer solchen Versuchsanordnung lässt sich in der That eine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung constatiren, wie dies aus zwei von mir ausgeführten Versuchen deutlich hervorgeht. Das betreffende Versuchskaninchen erhielt 40 g Traubenzucker, und zwar 20 g per os und 20 g subcutan; sonst keine Nahrung. Nach 48 Stunden wurde die Oxalsäureausscheidung bestimmt.



	Versuch 1.		Versuch 2.	
	Kaninchen von 2460 g		Kaninchen von 2385 g	
	Oxalsäure-ausscheidung	Zucker- und Glucuronsäure-ausscheidung	Oxalsäure-ausscheidung	Zucker- und Glucuronsäure-ausscheidung
48 Stunden vor der Zuckerzufuhr . .	0,0012	—	0,0009	—
48 Stunden nach Zufuhr von 40 g Traubenzucker . . .	0,0027	1,5 g Zucker. Vermehrung der gep. Glucuronsäuren.	0,0023	0,5 g Zucker; grosse Mengen von Glucuronsäure. Linksdrehung des Harns von 0,4 pCt.
In den nächsten 48 Stunden . . .	0,0047	Vermehrte Glucuronsäureausscheidung.	0,00085	—
In den nächsten 48 Stunden . . .	0,0009	—	0,00097	—

Durch diese beiden Versuche ist der experimentelle Beweis dafür erbracht, dass die Oxalsäure aus dem Zucker entstehen kann, aber nur dann im Harn in grösseren Mengen erscheint, wenn der Zucker unvollkommen verbrannt wird. Ich stelle mir den Vorgang so vor, dass bei der Oxydation des Zuckers ein Theil seinen Weg über die Glucuronsäure nimmt, und dass von der gebildeten Glucuronsäure wiederum ein Bruchtheil über Oxalsäure verbrannt wird. Ich möchte an dieser Stelle ausdrücklich betonen, dass der Traubenzucker keineswegs die alleinige Quelle der Oxalsäure im Organismus sein kann, und dass nicht etwa jede vermehrte Oxalsäureausscheidung auf eine unvollkommene Oxydation der Glukose zurückgeführt werden darf. Wir wissen ja, dass die im Urin erscheinende Oxalsäure zum grössten Theil aus der Nahrung stammt; bei einer oxalsäurereichen Nahrung — beispielsweise nach reichlicher Zufuhr von stark oxalsäurehaltigen Gemüsen, wie Spinat — wird also die Oxalsäureausscheidung ansteigen. In neuerer Zeit sind noch andere Quellen der Oxalsäure bekannt geworden; so hat Lommel (72) eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung nach Zufuhr von Leim beobachtet, und die bedeutsamen Untersuchungen von G. Klemperer (73) haben gelehrt, dass Glycocoll und Kreatin ebenfalls eine Vermehrung der Oxalsäure veranlassen, so dass eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung auch durch reichliche Fleischkost veranlasst sein kann.

Man könnte daher auch geneigt sein, die Oxalurie der Diabetiker durch den reichlichen Fleischgenuss zu erklären. Indess glaube ich nicht, dass diese Erklärung für alle Fälle ausreicht; denn erstens ist es nicht erwiesen, dass eine vermehrte Oxalsäureausscheidung bei Diabetikern nur während einer vorwiegend animalischen Diät auftritt; Naunyn hat, wie erwähnt, Oxalurie am häufigsten bei leichten Fällen angetroffen, bei denen also übermässig grosse Fleischmengen nicht zugeführt werden. Gegen

diese Deutung spricht aber vor Allem der typische Fall Fürbringer's, der gerade bei Zufuhr von Kohlenhydraten die Oxalsäureausscheidung ansteigen sah, in demselben Maasse wie die Glykosurie abnahm. — Aehnliche exacte Untersuchungen über die Oxalsäureausscheidung bei Diabetikern, wie die Fürbringer'schen, sind leider bisher nicht ausgeführt worden.

Ich glaube also, dass die Oxalurie der Diabetiker ihren Grund in einer unvollkommenen Oxydation des Traubenzuckers bezw. der Glucuronsäure hat, will es aber nicht in Abrede stellen, dass auch die reichliche Fleischnahrung eine Rolle spielt, so dass beide Momente concurriren können.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass die Oxalurie der Diabetiker vor Kurzem von C. Lewin (48) in gänzlich anderer Weise gedeutet worden ist. Bekanntlich hat Harnack (74) angegeben, dass nach Oxalsäurezufuhr sehr oft Indicanurie entsteht. Lewin meint nun, dass beim Diabetes in Folge der Oxalsäurewirkung eine vermehrte Indoxylbildung durch Zerfall von Körpereiweiss statthat, und dass die gesteigerte Indoxylausscheidung zu dem Auftreten der Glucoronsäure führt; mit anderen Worten: die Oxalurie der Diabetiker soll nicht die Folge der Glucuronsäurevermehrung sein, wie ich dies annehme, sondern die Ursache derselben. Dieser Anschauung vermag ich mich keineswegs anzuschliessen. Indicanurie ist bei Diabetikern allerdings recht häufig, aber ich habe zahlreiche Fälle gesehen, bei denen keine Spur von Indoxyl und trotzdem vermehrte Glucuronsäureausscheidung vorhanden war, ebenso wie man auch umgekehrt Fälle von reichlicher Indoxylurie sieht ohne Glucuronsäureausscheidung. Es besteht eben auch beim Diabetiker keinesfalls ein Parallelismus zwischen Indoxyl- und Glucuronsäureausscheidung. Und dass die Oxalurie der Diabetiker durchaus nicht zu einer vermehrten Indoxylbildung durch Zerfall von Körpereiweiss führt, geht schon daraus hervor, dass man sie am häufigsten beobachtet, wenn der Zuckergehalt des Harns bedeutend zurückgegangen oder null geworden ist, in einer Periode, wo also die Zuckerassimilation erheblich gebessert ist, der allgemeine Ernährungszustand der Patienten sich sehr gehoben hat, wo also von Indoxylbildung durch Zerfall von Körpereiweiss keine Rede sein kann. Ueberdies musste, wenn die Lewin'schen Vorstellungen richtige sind, bei der experimentellen, durch Traubenzuckerzufuhr veranlassten Oxalurie Indoxyl in vermehrter Menge ausgeschieden werden. Das ist aber, wie ich gezeigt habe, nicht der Fall.

Es erübrigt noch diejenigen Fälle zu besprechen, bei denen man ohne nachweisbaren Grund eine vermehrte Glucuronsäureausscheidung findet. Es handelt sich hier um Leute, die einen Harn entleeren von starkem Reductionsvermögen, Linksdrehung und meist hohem specifischem Gewicht, mit oder ohne Gährung, Harnbefunde, die man sich früher nicht



erklären konnte, und die zuerst von mir durch den Nachweis der Glucuronsäure richtig gedeutet worden sind (45). In einzelnen solcher Fälle ist zweifellos das Auftreten der Glucuronsäure durch eine gleichzeitig vermehrte Phenol- und besonders Indoxylausscheidung bedingt. Man beobachtet aber nicht selten eine gesteigerte Glucuronsäureausscheidung, ohne dass Indoxyl oder Phenol in vermehrter Menge vorhanden sind, und ohne dass irgend welche Glucuronsäurepaarlinge dem Organismus zugeführt wurden. Solche Fälle legen den Gedanken nahe, dass sie als Vorstufen des Diabetes mellitus aufgefasst werden können. Man kann sich vorstellen, dass die bereits geschädigte Zuckeroxydation, die sich in der Glucuronsäureausscheidung manifestirt, später grössere Dimensionen annimmt und zu einem ausgesprochenen Diabetes führt; man würde dann durch ein frühzeitiges Erkennen solcher Fälle vielleicht im Stande sein können, die Entstehung eines Diabetes melitus durch entsprechende diätetische Maassnahmen zu verhüten. Ich möchte diesen Gedanken mit aller Reserve zum Ausdruck bringen, und ich betone ausdrücklich, dass es mir durchaus fern liegt, etwa in jedem Menschen, der einmal eine gesteigerte Glucuronsäureausscheidung zeigt, einen Zukunftsdiabetiker zu sehen. Aber wenn man ohne jeden nachweisbaren Grund die Glucuronsäure nicht einmal, sondern bei wiederholter Untersuchung während einer längeren Periode nachweisen kann, dann erscheint die Annahme nicht so ungerechtfertigt, dass hier vielleicht eine Disposition zum Diabetes vorliegt. Ob dem wirklich so ist, ob derartige Fälle sich in der That später zu einem Diabetes ausbilden können, dies lässt sich natürlich nur auf Grund eingehender Erfahrung und an der Hand eines reichen Beobachtungsmaterials entscheiden.

Es soll am Schlusse dieser Abhandlung nicht unterlassen werden zu betonen, dass einzelne der von mir aufgerollten Fragen durch die vorliegenden Untersuchungen keineswegs als endgiltig entschieden betrachtet werden können. Ich habe mich bemüht, die aus den experimentellen Versuchen gewonnenen Resultate von gemeinsamen Gesichtspunkten aus zu betrachten und sie nach dem heutigen Stand unseres Wissens zu erklären.

Wenn meine Ausführungen manches Hypothetisches enthalten, so liegt dies in der Natur der Verhältnisse; befinden wir uns doch heute erst im Anfang unserer Kenntnisse von den intermediären Stoffwechselvorgängen überhaupt, so dass durch die Untersuchungen des Einzelnen nicht in alle in Betracht kommenden Fragen Klarheit gebracht werden kann. Sollte sich daher eine oder die andere der von mir geäusserten Vorstellungen später nicht in vollem Umfange aufrecht erhalten lassen, so glaube ich doch, dass der Werth derartiger Untersuchungen dadurch nicht geschmälert wird. Jedenfalls gewähren die von mir erhaltenen



Ergebnisse uns bereits einen Einblick in die Art und Weise, wie der Thierkörper die Kohlenhydrate angreift, und vor Allem sind sie geeignet, zu weiteren Forschungen über den intermediären Stoffwechsel der Kohlenhydrate anzuregen.

Literatur.

1. H. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. 42. 1899. — Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. II. 1902. H. 1—3.
2. Spitzer, Verhandl. des Congr. f. innere Medicin. 1899.
3. Schultzen, Berliner klin. Wochenschr. 1872. No. 35.
4. Schmiedeberg und H. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 3. 1879.
5. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2. 1878/79.
6. Spiegel, Berichte der deutschen chem. Gesellsch. 15. 1882.
7. E. Külz, Zeitschr. f. Biologie. 23. 1887. — Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. 337. — Pflüger's Archiv. 28. 1882. — Zeitschr. f. Biologie. 20. 1884. — Zeitschr. f. Biologie. 27. 1891.
8. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 11. 1887; 13. 1889; 15. 1890. — Ber. d. chem. Ges. 24. 521.
9. Musculus und v. Mehring, Ber. der chem. Gesellsch. 8. 1875.
10. P. Mayer und Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 29. 1900.
11. Flückiger, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 9, 1885.
12. E. Fischer und Piloty, Ber. der chem. Gesellsch. 24. 522 u. 26. 2403—2405.
13. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. 28. 1891.
14. P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32. 1901.
15. Lépine et Boulud, Comptes rendus des séances de l'Acad. de Science. 1901.
16. Lépine, Comptes rendus de la soc. de Biol. 1901. 50.
17. O. Loewi, Arch. f. exper. Pathol. 47. 1901.
18. Prausnitz, Zeitschr. f. Biologie. 29. 1892.
19. Külz, Zeitschr. f. Biol. 27. 1891.
20. P. Mayer, Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathologie. II. H. 5 u. 6. 1902.
21. Umber, Vortrag, gehalten auf der 73. Naturforscherversammlung 1901. Therapie der Gegenwart. October 1901.
22. Nebelthau, Zeitschr. f. Biologie. 28. 1891.
23. v. Kostanecki, Ber. der chem. Gesellsch. 1901. 1886.
24. Külz, Zeitschr. f. Biologie. 23. 1887.
25. Hildebrandt, Arch. f. experim. Pathol. 44. 1900.
26. Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie. S. 388. 1894.
27. E. Fischer, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 26. 1893, 27. 1894 u. 28. 1895.
28. Hanriot et Richet, Bulletin de la société chim. de Paris. 9. 17; 11. 37.
29. Petit et Polonowski, Bulletin de la société chim. de Paris. 11. 125.
30. Nencki, Archiv f. experim. Pathol. 1.
31. C. Neuberg, Ber. d. chem. Gesellsch. 33. 1900.
32. Slowtzoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. 1901.
33. E. Sakowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 16. 1899.
34. E. Salkowski, Virchow's Archiv. 147.



35. M. Jacoby, Virchow's Archiv. 157. S. 235.
36. Pflüger, Pflüger's Archiv. 42. S. 144.
37. E. Külz, Festschrift. 1891.
38. Cremer und Ritter, Zeitschr. f. Biologie. 29. 1892.
39. Binz und Schulz, Archiv f. experim. Pathol. 11, 13, 14, 15, 36, 38.
40. Albertoni, Riv. di Chim. med. f. farm. I. 413.
41. Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. 46. 1901.
42. L. Schwartz, Verhandl. des Congresses f. innere Med. 1900.
43. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 539.
44. Kiliani, Ber. d. chem. Gesellsch. 17. 1298.
45. P. Mayer, Berliner klin. Wochenschr. 27--28. 1899. — Deutsche med. Wochenschrift. 16—17. 1901.
46. O. Ruff, Ber. der chem. Ges. 31. 1898.
47. Tollens und Sost, Chemikerzeitung. 11. S. 99.
48. F. Blumenthal, Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin. 26. Juli 1901. — Charité-Annalen. 26. — C. Lewin, Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie. Bd. 1. 1902.
49. E. Salkowski, Virchow's Archiv. 73. 1878.
50. Fr. Müller, Mittheilungen aus der med. Klinik zu Würzburg 1885.
51. C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. 423.
52. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7. 296.
53. Senator, Virchow's Archiv. 42. 1868. — Dastre, Thèse de Paris. 1879. — Hoppe-Seyler, Virchow-Festschrift. 1891. — Araki, Zeitschr. f. phys. Chem. 15. 1891 und 16. 1892. — Zillessen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. 1891.
54. Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlendunst. 1866.
55. Brieger, Zeitschr. f. klin. Med. III. 476. 1881.
56. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 322. 1893.
57. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 7. 1.
58. Naunyn, Der Diabetes melitus in Nothnagel's spec. Pathol. u. Therapie. S. 29.
59. K. A. H. Mörner, Skandin. Archiv. 6. 1895.
60. Fr. Müller, Deutsche med. Wochenschr. 1899. 13.
61. C. Neuberg, Ber. d. chem. Gesellsch. 34. 1901.
62. L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 31. 1900.
63. Fraenkel und Offer, Physiol. Centralblatt. 13.
64. Fabian, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27.
65. Benecke, Zur Physiologie und Pathologie des oxalsauren Kalks. 1850.
66. Fürbringer, Archiv f. klin. Med. 18. 1876.
67. Cantani, Diabetes melitus. Berlin 1880.
68. Naunyn, Der Diabetes melitus in Nothnagel's spec. Pathol. u. Therap. S. 174.
69. Mills, Virchow's Archiv. 99. S. 306.
70. Lüthje, Zeitschr. f. klin. Med. 35. H. 3 u. 4.
71. Stradomsky, Virchow's Archiv. 1901.
72. Lommel, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 63. 599—611.
73. G. Klemperer und Tritschler, Zeitschr. f. klin. Med. 44. S. 337.
74. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 29. 205—221.



III.

Aus der III. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin. (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator.)

Serumbehandlung bei acutem und chronischem Gelenkrheumatismus[1]).

Von

Stabsarzt Dr. **Menzer,**
Assistent der Klinik.

Vor etwa Jahresfrist erschien im Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte eine Veröffentlichung von Krumbein und Tavel[2]) über Erfolge, welche sie bei einer Reihe von Streptokokkeninfectionen mit einem auf besondere Art hergestellten Antistreptokokkenserum erzielt hatten. Weitere Mittheilungen machte kürzlich Tavel auf dem diesjährigen Chirurgencongress und berichtete über Heilung oder Besserung bei 76 mit seinem Antistreptokokkenserum behandelten Fällen (Erysipel, Sklerem, Meningitis, Pneumonie, Streptomycose bei Tuberculose, Phlegmone bei perityphlitischem Abscess).

Das Princip des Tavel'schen Antistreptokokkenserums ist ein von den bisher üblichen abweichendes. Die Immunisirung grösserer Thiere erfolgt im Allgemeinen mit Streptokokken, welche durch Thierpassage hochvirulent gemacht sind, ferner werden durch verschiedene Verfahren Toxine bereitet, um durch Einverleibung bei Thieren Antitoxine zu erzeugen, und, wie dies z. B. Marmorek thut, die Sera der mit Bakterien und der mit Toxinen behandelten Thiere vermischt gegen menschliche Streptokokkenerkrankungen angewendet.

Bei der Tavel'schen Serumgewinnung werden Thierpassagen vermieden. Es wird ein frisch vom Menschen gezüchteter Streptococcus nicht durch Thiere (z. B. Kaninchen) längere Zeit geschickt, um für

1) Nach Vorträgen, welche am 14. Mai 1902 in der Berliner medicinischen Gesellschaft und am 15. Mai 1902 in der Gesellschaft der Charitéärzte gehalten wurden.

2) Tavel u. Krumbein, Ueber Streptokokkenserumtherapie. Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. No. 8. 1901.



diese Thiere hochvirulent zu werden und dann zur Behandlung grosser Thiere zu dienen, sondern die unmittelbar vom Menschen gewonnenen Streptokokken werden auf einem Nährboden, der ihre ursprüngliche Virulenz gut zu erhalten befähigt ist, z. B. Ascitesbouillon, zu Massenculturen gezüchtet und nun in steigenden Dosen grossen Thieren (Pferden u. s. w.) einverleibt. Die betreffenden Thiere werden, um ein polyvalentes Serum zu gewinnen, mit Streptokokken der verschiedensten Infectionen behandelt. Auf diese Weise ist es, theoretisch gedacht, möglich, ein Antistreptokokkenserum, welches Schutzstoffe gegen die in ihrer ursprünglichen Beschaffenheit erhaltenen Streptokokken des Menschen enthält, zu bereiten, während es andererseits fraglich ist, ob die nach dem Princip der Thierpassage und Antitoxingewinnung hergestellten Sera überhaupt noch gegen die Streptokokken und ihre Toxine bei menschlichen Streptokokkenkrankheiten schützen können. Es ist ja auch bekannt, wie leicht die Streptokokken ihre Virulenz ändern können, wie es z. B. gelingt, einen für Mäuse schwach, für Kaninchen stark pathogenen Streptococcus durch Thierpassage bei Mäusen zu einem für Mäuse stark, für Kaninchen schwach pathogenen Streptococcus umzuzüchten.

Die theoretischen Darlegungen Tavel's, welche noch dazu der Erfolg am Krankenbett zu stützen vermochte, waren einleuchtend, und ich beschloss, zur Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus einen gleichen Weg einzuschlagen. Die heutige Anschauung von der Aetiologie des acuten Gelenkrheumatismus neigt mehr als je dahin, ihn als eine von den oberen Luftwegen ausgehende Streptokokkeninfection aufzufassen, und damit ist selbstverständlich die Behandlung mit einem Antistreptokokkenserum theoretisch gerechtfertigt, wie dies auch Marx[1]) ausführt.

Ich will noch kurz bemerken, dass Versuche einer Serumbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus schon gemacht sind, so von Weiss durch Einspritzung von Reconvalescentenserum, ferner ist vereinzelt Antistreptokokkenserum Marmorek u. s. w. angewendet worden.

Der von mir einzuschlagende Weg war klar. Ich isolirte von den Tonsillen Gelenkrheumatismuskranker im acuten Stadium Streptokokken, welche ich meist in grosser Zahl, oft in Reincultur vorfand, und legte mit den Originalculturen Massenculturen zur Immunisirung grosser Thiere an.

Die Immunisirung wurde von der Firma E. Merck in Darmstadt, welche die Versuche anzustellen sich bereit erklärt hatte, unter persönlicher Leitung des Vorstandes der bacteriologischen Abtheilung, des Herrn Dr. Landmann, ausgeführt.

Das auf diese Art gewonnene Antistreptokokkenserum wurde, nach-

1) Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infectionskrankheiten. Bibliothek v. Coler. Bd. XI. S. 182.



dem seine Unschädlichkeit gegenüber Versuchsthieren festgestellt war, von mir mit Genehmigung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Geheimraths **Senator**, bei einer grösseren Zahl von Kranken der III. medicinischen Klinik angewendet, die Beobachtungen beziehen sich auf mehr als 30 Kranke, und will ich in Folgendem meine bisherigen Erfahrungen mittheilen.

Bevor ich hierzu übergehe, muss ich einige Bemerkungen über meine Auffassung der Aetiologie und des Verlaufes des akuten Gelenkrheumatismus voranschicken.

Meine Theorie der Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus habe ich in einer kürzlich erschienenen Monographie[1]) eingehend begründet.

Ich gehe von der Auffassung des lymphatischen Rachenringes als eines Schutzorganes des Menschen mit einer den Lymphdrüsen durchaus ähnlichen Function aus.

Für die Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus nehme ich nun an, dass die vorher parasitären Bakterien des Nasenrachenraums etc. unter besonderen Umständen befähigt werden, unter Ueberwindung der localen Schutzvorrichtung, des lymphatischen Rachenringes, in die Blutbahn in so virulentem Zustande zu dringen, dass sie metastatische Erkrankungen anderer Organe hervorrufen können. Es sind dies Organe, welche wir bei vielen bakteriellen Allgemeininfektionen erkranken sehen, nämlich die Synoviales der Gelenke, die serösen Häute und das Endocard. Diese haben sämmtlich anatomisch einen verwandten Bau, indem sie vorwiegend aus einem zellarmen fibrösen Gewebe bestehen; eine ähnliche Zellarmuth zeigen ferner Sehnen, Sehnenscheiden, Schleimbeutel, welche auch häufig Sitz bakterieller Infektionen werden, schliesslich befällt der Krankheitsprocess, welchen wir mit Rücksicht auf die Hauterscheinungen Erythema nodosum nennen, mit Vorliebe ein den ebengenannten durchaus verwandtes Gewebe.

Ich bin daher geneigt, nicht Affinität der Bakterien für diese Organe, sondern eine anatomisch bedingte geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber der Ansiedelung von Bakterien zur Erklärung der häufigen Entzündungen dieser Organe anzunehmen.

Bei der Erkrankung, die uns als akuter Gelenkrheumatismus imponirt, dringen von den oberen Luftwegen aus unter bestimmten disponirenden Einflüssen der Constitution, Witterung u. s. w. Bakterien, wahrscheinlich vorwiegend Streptokokken, in die Blutbahn ein, werden hier nicht völlig unschädlich gemacht, sondern sind noch virulent genug, um sich in den oben erwähnten Organen, den physiologischen locis minoris resistentiae, festzusetzen. Der durch diese Attacke aufs Krankenlager geworfene

1) **Menzer**, Die Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus nebst kritischen Bemerkungen zu seiner Therapie. Bibliothek von **Coler**. Bd. XIII. 1902.

Organismus vernichtet die noch im Blute kreisenden Erreger, soweit die Infektion nicht eine allgemeine Bakteriämie wird, bald — damit stimmt die Thatsache überein, dass in der weitaus grössten Zahl der daraufhin untersuchten Fälle das Blut bakteriologisch steril gefunden ist — und sucht dann die in Einzeldepots abgelagerten Erreger ebenfalls unschädlich zu machen.

Diese Reaction des Organismus giebt sich als lokale Hyperämie, Schwellung und Schmerz zu erkennen, es springt also nicht die Infection, sondern die Reaction.

Ich glaube, dass bei dieser Auffassung das Uebergehen der Erkrankung z. B. von einem Fussgelenk auf ein entfernt gelegenes Gelenk des Armes leichter verständlich wird, als wenn wir annehmen, dass die Erreger von dem Fussgelenk am Knie-, Hüft- u. s. w. Gelenk vorbei durch den übrigen Körper zum Armgelenk gewandert sind, zumal wo das Blut, wie erwähnt, im Allgemeinen steril gefunden worden ist.

Ferner haben mich meine Beobachtungen aus älteren, bereits subakut gewordenen Fällen, bei denen ich die verschiedenen erkrankten Gelenke, den Herzbefund u. s. w. vorher feststellen konnte, unter der eingeleiteten Serumbehandlung eine gewisse Gesetzmässigkeit des Krankheitsverlaufes kennen gelehrt, wie sie übrigens auch von älteren Aerzten vor dem Aufkommen der Salicylbehandlung von dem indifferent behandelten Gelenkrheumatismus behauptet wird. Es lässt sich natürlich kein absolutes Schema aufstellen, doch zeigte sich, dass Schmerzen und Schwellung unter dem Einflusse der Serumbehandlung meist zuerst die Gelenke der unteren Extremitäten, dann der oberen befielen. Dann traten Reactionen an den Rachenorganen mit Kopfschmerzen, Halsschmerzen, ferner Zunahme der Erscheinungen am Herzen, Verstärkung der Geräusche u. s. w. auf. Hierauf fiel die Temperatur meist lytisch ab, zuweilen unter Begleiterscheinungen, wie Erythemen, Urticaria, leichter schmerzhafter Schwellung eines oder mehrerer Gelenke und einzelner Sehnenansätze, auch solcher, die schon vorher ergriffen waren, und erst nach völliger Entfieberung erfolgte die Genesung.

Diese Beobachtungen haben mir eine gleiche Deutung des Verlaufes des akuten Gelenkrheumatismus nahegelegt, und glaube ich, dass die klinischen Erscheinungen durch die Annahme des Springens der Reaction, nicht der Infection ungezwungen erklärt werden. Ich meine daher auch nicht, dass irgend ein Mittel die Erkrankung des Herzens zu verhüten im Stande ist. Auch dieses ist zur Zeit, wo wir die Kranken behandeln, schon ergriffen, die Reaction, welche der Körper ausführt, um die hier eingedrungenen Erreger unschädlich zu machen, kennzeichnet sich als Endocarditis. Die Frage-



stellung muss daher nicht lauten: „Welches Mittel verhütet die Endocarditis?" sondern:

„Welche Behandlungsweise giebt die günstigsten Aussichten für die Heilung der Endocarditis?"

Es kam nun darauf an, zu zeigen, dass die von mir eingeleitete Serumbehandlung den Krankheitsprocess wirklich zu beeinflussen im Stande ist. Ich glaubte, dies in einwandsfreier Weise nur an älteren, chronisch gewordenen Fällen zeigen zu können.

Zunächst will ich bemerken, dass die Einspritzung normalen Thierserums in Menge von 20 ccm keinerlei Reaction an chronischen Gelenken hervorrief, zuweilen wurde Temperatursteigerung bis um 0,5° C. beobachtet. Ebensowenig reagirten die Gelenke auf die gleiche Dosis Marmorek'schen Antistreptokokkenserums[1]). Erst als ich dieselbe Menge des von mir hergestellten Antistreptokokkenserums einführte, trat Schwellung, Röthung und Hitze in den chronisch erkrankten Gelenken auf. Ich bemerke, dass die Reaction an den Gelenken schon in 4 bis 6 Stunden nach der Einspritzung erfolgte, auch wenn diese z. B. bei chronisch erkranktem linken Knie in den rechten Oberschenkel gemacht war, ferner füge ich hinzu, dass solche Reactionen nur an erkrankten, niemals an gesunden Gelenken aufgetreten sind. Soweit meine bisherigen Erfahrungen reichen, erfolgt die Reaction nur da, wo Streptokokkengelenkrheumatismus vorliegt, bei gonorrhoischen Gelenken habe ich sie nicht beobachten können, dies zeigte besonders ein Fall, bei welchem ich durch Gonokokkennachweis im Kniegelenksexsudat die Diagnose völlig sichern konnte, sehr deutlich. Ich will aber bei der nahen Verwandtschaft der Gonokokken zu den Streptokokken es nicht für ausgeschlossen halten, dass auch chronische gonorrhoische Gelenke gelegentlich eine Reaction zeigen.

Die folgende Curve stammt von einer Kranken, welche 8 Wochen lang von mir an akutem Gelenkrheumatismus mit Salicyl, Aspirin, Antipyrin, Phenacetin, Massage, Schwitzbädern u. s. w. behandelt war und ein völlig steifes, torpid geschwollenes Kniegelenk zurückbehalten hatte. Es handelte sich um echten akuten Gelenkrheumatismus; auch gelang es mir, in dem durch Punction gewonnenen Gelenkexsudat Grampositive Diplokokken und Streptokokken im Färbepräparat nachzuweisen.

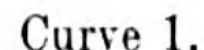
Die Curve zeigt den Temperaturverlauf der Kranken auf die Einführung zuerst des Marmorek'schen und dann nach weiteren 3 Tagen des von mir hergestellten Serums. Beide Einspritzungen wurden in den

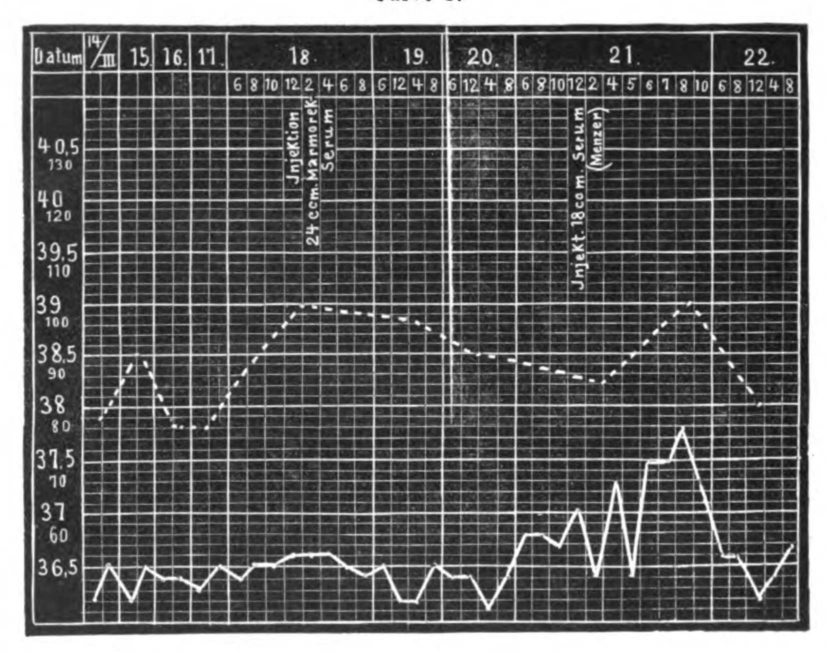
1) Anmerkung: Dasselbe wurde im März d. J. aus dem Pasteur'schen Institut bezogen, es darf also angenommen werden, dass seine Herstellung nach Marmorek's neuesten Principien erfolgt ist.



rechten Oberschenkel der Kranken gemacht; das linke Kniegelenk war chronisch erkrankt.

Auf die am 18. III. gegebene Dosis von 24 ccm Serum Marmorek erfolgte kein Temperaturanstieg, keine Localreaction. Am 21. III. spritzte ich dann 18 ccm meines Serums ein und konnte neben Temperaturanstieg bis 37,8° C. Röthung und Schwellung des linken Kniegelenks mit messbarer Zunahme des Umfanges bis 1 cm beobachten. Die auch subjectiv von der Kranken als Schmerz empfundene Reaction trat schon nach wenigen Stunden ein.


Curve 1.



Ich will gleich hier bemerken, dass die Einspritzung meines Serums auch zu einem therapeutischen Erfolg geführt hat. Die Fortsetzung der Serumbehandlung bewirkte Auflockerung und Abschwellen des starr infiltrirten Kniegelenks. Dasselbe konnte, nachdem es allen anderen Behandlungsmethoden, darunter auch der Hydrotherapie, Massage, Punction gegenüber völlig steif geblieben war, 14 Tage später von der Kranken activ schon etwas bewegt werden. Ich habe diesen allein durch die Serumbehandlung erzielten Effect weiterhin selbstverständlich durch locale Schwitzbäder, Massage u. s. w. unterstützt. Dabei ist die Schwellung des Kniegelenks so weit zurückgegangen, dass nur eine geringe Verdickung gegenüber der anderen Seite besteht, und es ist zur Zeit eine active Beugung des völlig schmerzfreien Gelenkes bis zum rechten Winkel möglich.

In einem zweiten Falle von chronischem Gelenkrheumatismus, der über ein Jahr bestand, konnte ich ebenfalls bestätigt finden, dass die

Einführung des Marmorek'schen Serums keine Reaction hervorrief, dagegen durch die gleiche Dosis meines Serums frische Entzündungen der chronisch erkrankten Gelenke, besonders beider Fussgelenke, entstanden. In diesem letzteren Falle, der schon schwere anatomische Veränderungen bot, konnte die fortgesetzte Behandlung zwar Besserung, doch keine vollständige Gebrauchsfähigkeit der Glieder, besonders der Fussgelenke, erzielen.

Nachdem ich so gezeigt habe, dass das von mir angegebene Serum gegenüber normalem Thierserum und Marmorek'schem Serum die besondere Fähigkeit hat, bei chronischem Streptokokkengelenkrheumatismus an den erkrankten Gelenken, nicht an gesunden, Reactionen, die, wie ich weiter unten noch zeigen werde, Heilung und Besserung herbeigeführt haben, hervorzurufen, will ich kurz die Frage erörtern, in welcher Weise ich mir seine Wirksamkeit vorstelle. Dasselbe ist, wie das Tavel'sche, in erster Linie ein antibakterielles; seine Einverleibung in den Organismus des an Streptokokkengelenkrheumatismus Erkrankten steigert die bakteriolytische Kraft des betreffenden Organismus gegenüber den in ihn eingedrungenen Streptokokken. Die Wirkung eines Serums, welches die vom Körper angestrebte Auflösung und Vernichtung dieser Bakterien fördert, kann demnach keine temperaturherabsetzende sein, sondern wird, wie mir dies Tavel persönlich auch von seinen Beobachtungen mitgetheilt hat, zunächst sogar eine die Temperatur erhöhende sein müssen.

Hierin besteht also ein Gegensatz zu antitoxischem Serum, wie dem Diphtherie- und Tetanusantitoxin, bei welchen wir eine Herabsetzung der Körpertemperatur im Allgemeinen erwarten. Die Beobachtung meiner Kranken hat mir aber wahrscheinlich gemacht, dass das von mir angewendete Serum neben der Unterstützung der bakteriolytischen Vorgänge auch antitoxisch wirkt, da ich oft bei seiner Anwendung auffällige rasche Besserung des Allgemeinbefindens wahrnehmen konnte. Es ist schliesslich durchaus wahrscheinlich, dass die in origineller Beschaffenheit isolirten Tonsillenstreptokokken in einem mit menschlichem Serum oder Ascites hergestellten Nährboden ähnliche Toxine[1]), wie im menschlichen Gewebe, erzeugen und die Einverleibung von Massenculturen neben antibakteriellen Stoffen auch die Bildung von Antitoxinen im Blute eines behandelten Thieres herbeiführt.

Die letztere Annahme kann ich experimentell nicht belegen, sie ist mir, wie gesagt, nur durch den persönlichen Eindruck am Krankenbett wahrscheinlich gemacht. Bezüglich der Bakteriolyse konnte ich nach Versuchen im Reagenzglas Folgendes feststellen: Eine Oese einer frisch

1) Hierunter verstehe ich auch die Zersetzungsprodukte der menschlichen Eiweissstoffe u. s. w., welche unter dem Wachsthum der Streptokokken im Körper und in ähnlich beschaffenen künstlichen Nährböden entstehen.



gezüchteten Agarreincultur von Streptokokken rheumatischer Angina wurde in je 1 ccm Serum eines normalen, schwach und stark immunisirten Thieres gebracht, dann 24 Stunden im Brütschrank gelassen und hierauf centrifugirt. Die Ausstriche mehrerer Oesen des Sediments auf Ascitesagarplatten liessen aus dem Normalserum reichlich üppige Colonien im Impfstrich aufgehen, dagegen aus den Immunseren, besonders dem starken, Colonieen, welche nicht nur der Zahl nach erheblich vermindert waren — was event. durch gleichzeitige Agglutination erklärt werden könnte —, sondern auch ganz dürftig entwickelt waren.

Die mikroskopische Untersuchung des Sediments zeigte in dem Normal- und schwachen Immunserum ein nachträgliches Auswachsen der eingebrachten Streptokokken zu Ketten, während in dem starken Immunserum sich nur agglutinirte, schlecht färbbare, aus zum Theil gequollenen Kokken bestehende Haufen nachweisen liessen (Demonstration der betreffenden Präparate am 14. V. 1902).

Schliesslich will ich, bevor ich über meine therapeutischen Ergebnisse berichte, noch bemerken, dass eine Prüfung des Serums auf seine Schutzkraft zur Zeit noch nicht möglich ist, da es weder bei den darauf gerichteten Versuchen der Firma Merck, noch bei meinen gelungen ist, von den Tonsillen der Rheumatiker Streptokokken zu züchten, welche in ihrer originellen Beschaffenheit, selbst in grossen Dosen, Thiere rasch zu tödten im Stande sind. Eine Steigerung der Wirkung durch Thierpassagen würde dies wohl ermöglichen, doch ist dies nach meinen vorangeschickten Darlegungen der Variabilität der Streptokokken unter Thierpassagen wieder keine exacte Prüfungsmethode für einen therapeutischen Effect des Serums im menschlichen Organismus.

Serumbehandlung bei acutem Gelenkrheumatismus.

Ich gehe nun zur Darlegung meiner therapeutischen Erfolge an Kranken über. Zunächst gebe ich einige Curven von acuten schon vorher anders behandelten Fällen.

1. Fall. 19jähr. Mann, Telegraphenbeamter, hat viel in feuchten Kellern arbeiten müsen, bekommt nach Angina Gelenkrheumatismus und wird mit Salicyl und Schwitzbädern 7 Wochen lang im Krankenhause behandelt. Aus demselben als mit Herzfehler behaftet, entlassen, arbeitet er einen Tag, sieht sich jedoch genöthigt, sich am nächsten Tage wegen Kopfschmerzen, Schwindelanfällen, Luftbeklemmung und Herzklopfen ins Bett zu legen.

Bei der Aufnahme in die Charité klagt er über Herzklopfen und leichte Schmerzen in verschiedenen Gelenken.

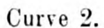
Es besteht etwas erhöhte Pulsfrequenz, Fieber und Gelenkschwellungen sind nicht vorhanden.

Die Herzuntersuchung ergiebt: Spitzenstoss im V. J. C. R. etwas nach einwärts von der Mammillarlinie, Rechte Grenze der Herzdämpfung —

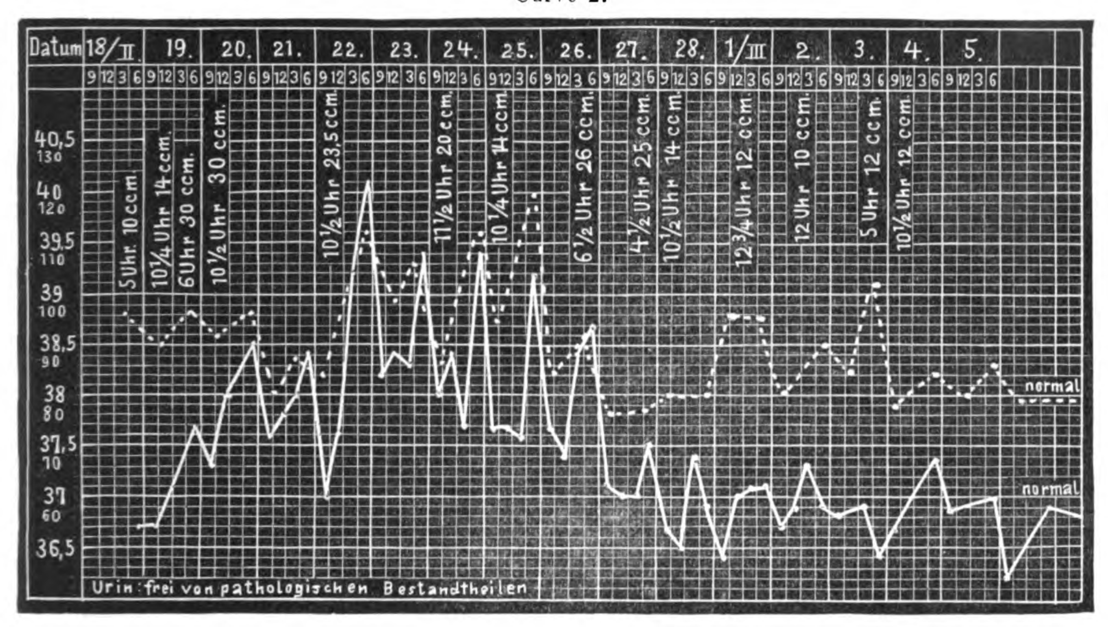


Mitte des Sternums. Obere Grenze der Herzdämpfung. — U. R. der III. Rippe. — An der Herzspitze und über der Pulmonalis ein systolisches Geräusch, II. Pulmonalton klappend und verstärkt.

Im Verlaufe der Serumbehandlung tritt Fieber auf, die Temperatur erhebt sich bis über 40° C. Dabei treten Schmerzen im Halse mit objektiv nachweisbarer Röthung und Schwellung der Rachenschleimhaut auf, ferner schmerzhafte Anschwellungen des linken Fussgelenks, beider Kniegelenke, des linken Ellenbogen- und Schultergelenks (sämmtlich nach Angabe des Pat. im Anfang seines Leidens ergriffen).



Curve 2.



Das systolische Geräusch am Herzen wird erheblich stärker, die Pulsfrequenz steigt um 10—20 Schläge in der Minute.

Der Kranke hat trotz des Fiebers gutes Allgemeinbefinden. Unter Fortsetzung der Serumeinspritzung werden die Gelenke alle frei, Fieber und Pulsfrequenz sinken.

Pat. ist am 11. Tage der Behandlung schmerz- und fieberfrei, wird mit Rücksicht auf die Herzerkrankung noch 14 Tage im Bett gehalten.

$4^1/_2$ Wochen nach seiner Aufnahme wird er, nachdem er inzwischen ohne jede Beschwerde geblieben ist, als geheilt entlassen.

Die Herzuntersuchung ergiebt bei der Entlassung: Spitzenstoss im V. J. C. R., etwas innerhalb der Mammillarlinie. Rechte Grenze der Herzdämpfung: L. Sternalrand. Obere Grenze der Herzdämpfung: Oberer Rand der IV. Rippe. I. Herzton an der Spitze etwas dumpf und unrein. II. Pulmonalton klappend, aber weniger stark als der II. Aortenton.

Pat. stellt sich 14 Tage nach seiner Entlassung wieder vor und ist völlig gesund geblieben.

2. Fall. 18jähr. Hausdiener erkrankte im Anschluss an Angina an polyarticulärem Gelenkrheumatismus, wegen dessen er erst 8 Tage in seiner Wohnung und dann 4 Wochen im Krankenhause mit Salicyl, Aspirin und Schwitzbädern behandelt wird. 3 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhause bekommt er auf's Neue Gelenkschmerzen, sowie später Herzklopfen.

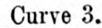
Bei der Aufnahme auf die III. medicinische Klinik sind das linke Knie und

rechte Fussgelenk etwas geschwollen und schmerzhaft, ferner schmerzhaft und heiss das linke Fussgelenk und rechte Handgelenk.

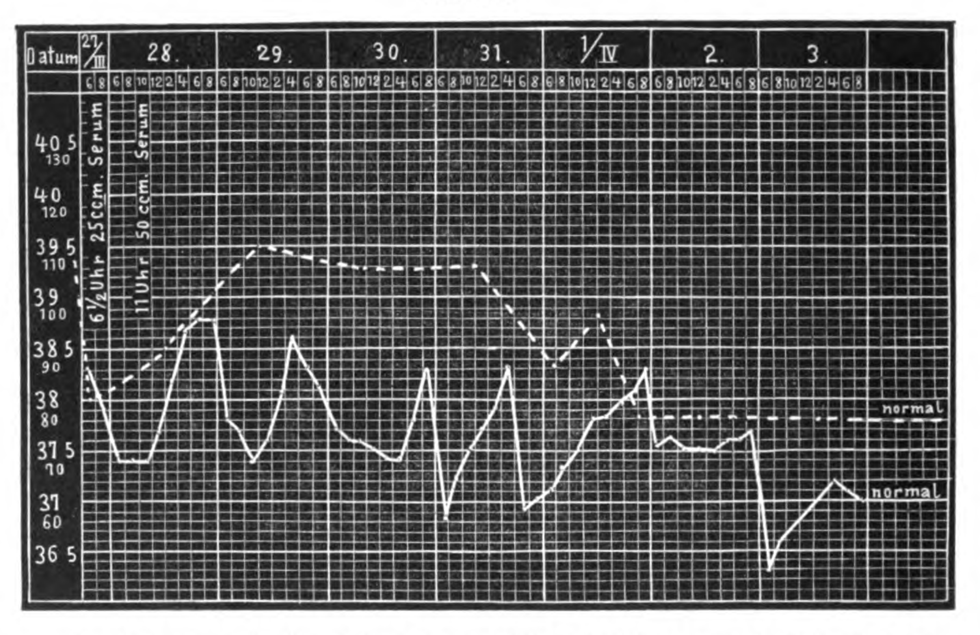
An der Herzspitze besteht ein deutliches systolisches Geräusch, der II. Pulmonalton ist nicht verstärkt, Herzverbreiterung besteht nicht.

Im Verlauf der Serumbehandlung tritt zuerst Zunahme der Schwellung und Schmerzen an den erkrankten Gelenken auf, auch wird das schon früher erkrankte Schultergelenk heiss und schmerzhaft. Das systolische Geräusch am Herzen nimmt an Intensität zu, die Pulsfrequenz erhöht sich um 20—30 Schläge in der Minute. Der Rachen zeigt Hyperaemie und Schwellung, auch werden vom Pat. Halsschmerzen angegeben. Die Submaxillardrüsen schwellen an. Die Temperatur erreicht nicht ganz 39° C.

Am 7. Tage ist Pat. schmerz- und fieberfrei.



Curve 3.



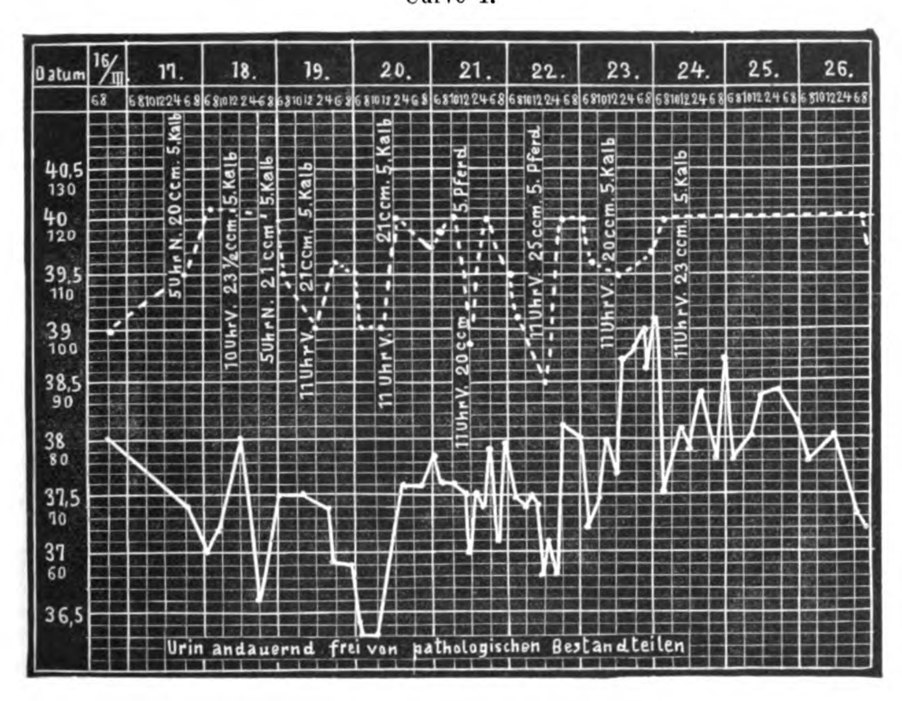
Er wird wegen der Erscheinungen von Seiten des Herzens noch 8 Tage im Bett gehalten.

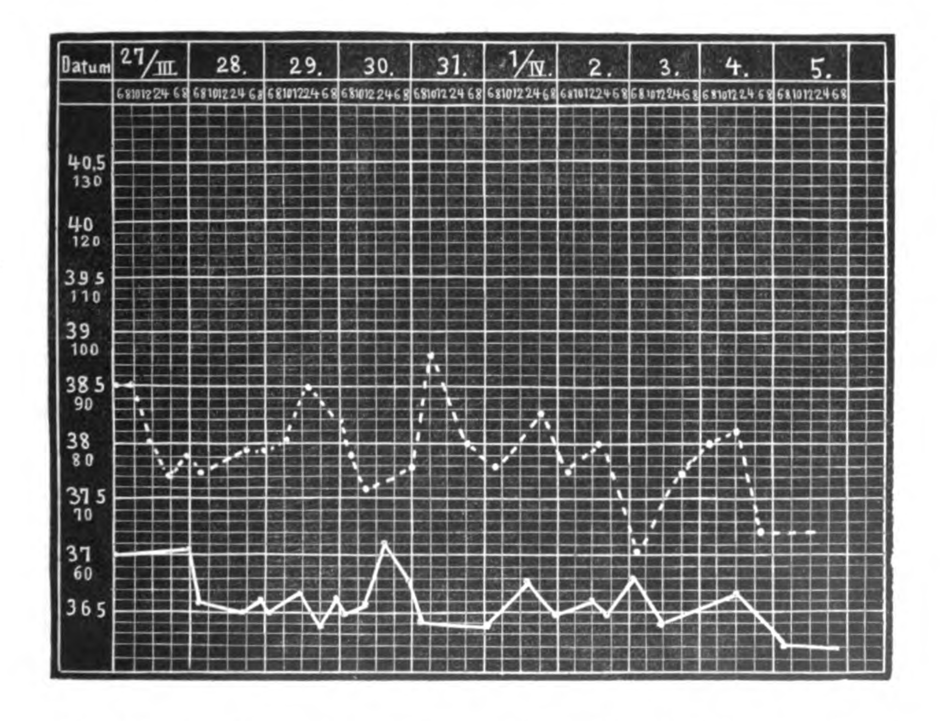
Nach weiteren 20 Tagen wird der Pat. völlig gesund mit normalem Herz-Befund entlassen.

3. Fall. Die folgende Curve stellt den Verlauf eines Gelenkrheumatismus bei einem 20jähr. Dienstmädchen dar. Befallen waren das linke Knie- und linke Fussgelenk, es bestand mässiges Fieber bei hoher Pulsfrequenz und deutlichem systolischem Geräusch an der Herzspitze und Pulmonalis ohne Herzverbreiterung. Die Gelenkerscheinungen verschwanden in wenigen Tagen, doch blieben hohe Pulsfrequenz und systolisches Geräusch, welches zeitweise erheblich stärker wurde, bestehen. Am 12. Tage sank Fieber und Pulsfrequenz zur Norm. Pat. stand am 26. Tage auf, wurde nach weiteren 14 Tagen als geheilt entlassen. Die Untersuchung des Herzens ergab bei der etwas anämischen Pat. nur ein leises systolisches Geräusch an der Pulmonalis ohne jede Herzverbreiterung und Verstärkung des II. Pulmonaltons und ohne jede subjektiven Beschwerden.

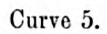
Derselbe Befund des Herzens konnte noch 4 Wochen nach der Entlassung erhoben werden.

Curve 4.

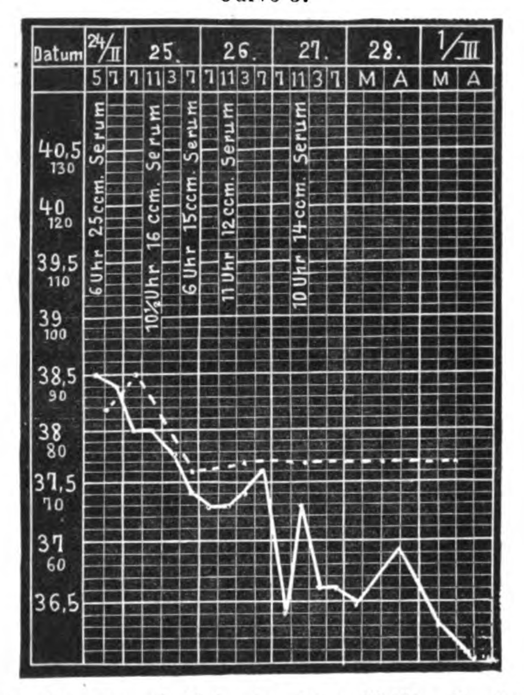




Die folgenden Curven betreffen Fälle, welche frisch in meine Behandlung gekommen sind:

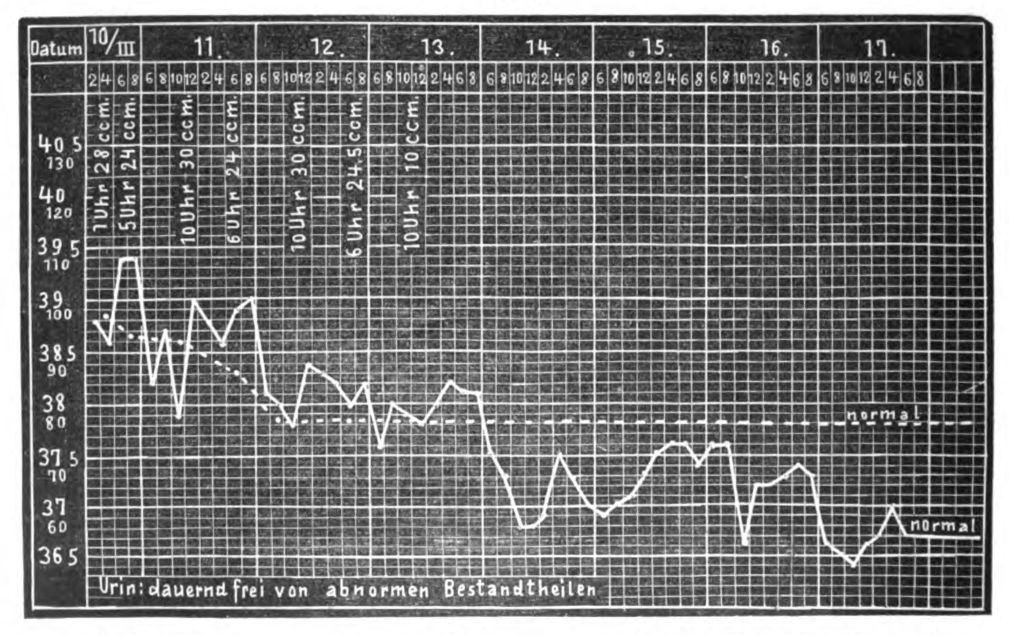


Curve 5.



4. Fall. Curve eines zum 2. Mal erkrankten 36 jähr. Portiers. Befallen waren beide Kniegelenke, das rechte Ellenbogengelenk, rechte Handgelenk und fast sämmtliche Fingergelenke der rechten Hand.

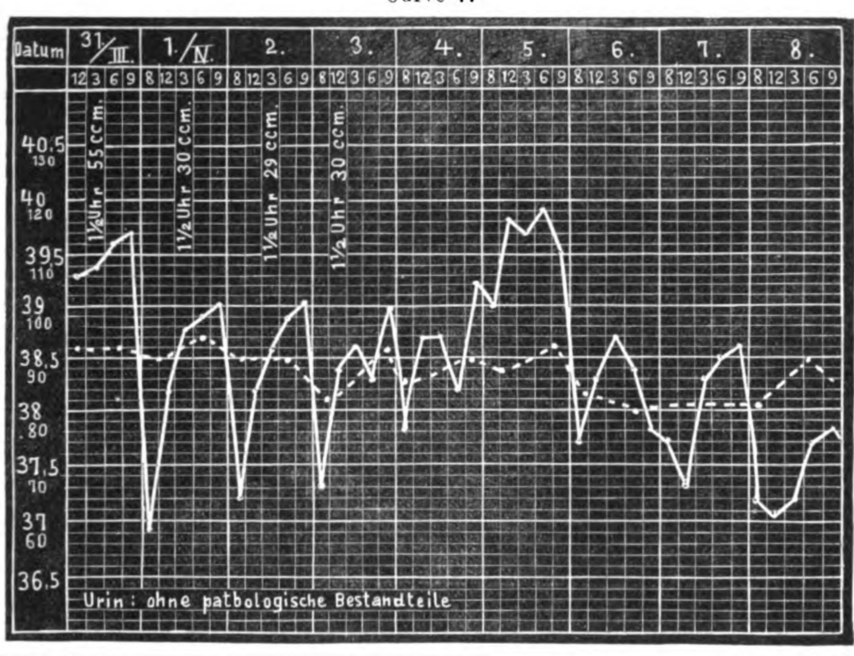
Curve 6.

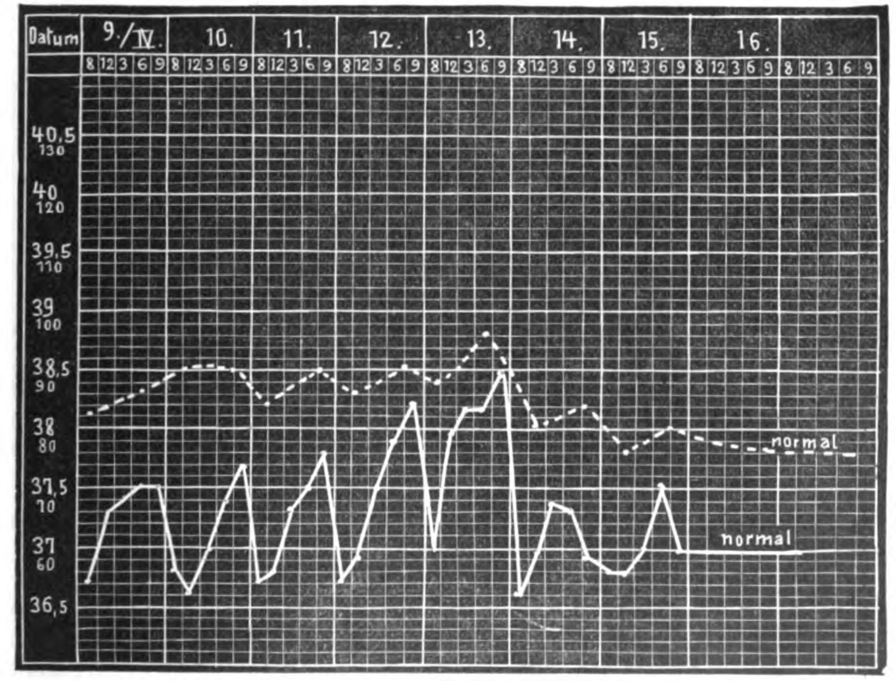


5. Fall. Curve eines zum 1. Mal erkrankten 16 jähr. Kellnerlehrlings. Befallen waren beide Knie- und Fussgelenke, sowie das rechte Handgelenk.

6. Fall. Die letzte Curve stellt die Erkrankung eines 35jährigen Schankwirthes an schwerem, zum 1. Mal aufgetretenen Gelenkrheumatismus, welcher sämmtliche grossen Körpergelenke, fast sämmtliche kleinen Fingergelenke und einzelne Zehengelenke, sowie das Herz betroffen hatte.

Curve 7.





Der Kranke hatte während 8 Tagen in seiner Wohnung Hausmittel angewendet, da er von einer Salicylbehandlung das Zurückbleiben eines Herzfehlers befürchtete.



Schon nach den ersten Einspritzungen besserte sich der Allgemeinzustand so, dass Pat., der vorher nach seiner Angabe kaum geschlafen hatte, in den Nächten ruhigen Schlaf hatte. Nach etwa 7 Tagen hatte er nur noch ganz unbedeutende Beschwerden in einzelnen Gelenken, nach 14 Tagen war er fieberfrei, am 18. Tage ausser Bett und konnte nach weiteren 8 Tagen sein Geschäft als Schankwirth wieder versehen.

Während einer weiteren Beobachtungszeit von 6 Wochen ist er völlig gesund geblieben. Das Herz bietet normalen Befund.

Die Curve zeigt, dass bei der Behandlung dieses Falles ein Abschneiden der Erkrankung, insbesondere des Fiebers nicht stattgefunden hat. Der Kranke hat unter dem Einfluss der Einspritzungen einen schweren acuten Gelenkrheumatismus mit starker Temperaturerhebung überstanden, ist aber von demselben mit völliger Gebrauchsfähigkeit seiner Gelenke und normalem Herzbefund genesen.

Es war meine Absicht, in diesen Curven den Verlauf einzelner Fälle von acutem Gelenkrheumatismus unter dem Einfluss der Serumbehandlung darzustellen, und will ich nun die Gesammtresultate, welche ich bei einer grösseren Zahl von Fällen erreicht habe, anführen.

I. 7 acute, zum ersten Mal behandelte Fälle.

Dauer der Gelenkaffectionen: 7 Tage
Dauer des Fiebers: $7^1/_2$ Tage
Tag des Aufstehens: 17. Tag
} durchschnittlich berechnet.

Erscheinungen von Seiten des Herzens: 4mal systolisches Geräusch (davon 2mal Accentuation des II. Pulmonaltons), 2mal unreiner I. Herzton bei verstärkter Pulsfrequenz, 1mal normaler Befund.

Ausgang: Heilung ohne Recidiv, 6 Fälle mit normalem Herzbefund, 1 Fall mit leisem systolischen Geräusch an der Pulmonalis bei sonst völlig normalem Befund.

II. Fälle, zum ersten Mal erkrankt und mit Salicyl ohne Erfolg vorbehandelt.

1. 4 Fälle.

Dauer der Gelenkaffectionen: 6 Tage
Dauer des Fiebers: $6^1/_2$ Tage
Tag des Aufstehens: $17^1/_2$ Tag
} durchschnittlich berechnet.

Herzbefund: 1mal systolisches Geräusch, 1mal systolisches Geräusch (II. Pulmonalton klappend), 1mal I. Herzton unrein (II. Pulmonalton klappend), 1mal systolisches Geräusch, II. klappender Pulmonalton, Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts.

Ausgang: Heilung ohne Recidive. Befund des Herzens in 2 Fällen normal, in 1 Fall etwas unreiner I. Herzton, In 1 Fall systolisches Geräusch an der Herzspitze ohne Herzverbreiterung, II. Pulmonalton klappend, etwas leiser als der II. Aortenton.

2. Der 5. Fall betrifft ein 23jähriges Dienstmädchen, welche zu Hause 8 Tage wegen polyarticulären Gelenkrheumatismus mit Aspirin behandelt worden war. Sie hat bei der Aufnahme torpide Schwellungen eines Fuss-, Schulter- und Handgelenks, ferner ein systolisches Geräusch an der Herzspitze. Die Erkrankung, bei der Gonorrhoe ausgeschlossen werden konnte, ist sehr hartnäckig, besonders besteht längere Zeit eine starke Schwäche der Schultermusculatur in der Umgebung des erkrankten Gelenkes, so dass der Arm, auch nachdem das Gelenk schmerzfrei geworden war, längere Zeit nicht erhoben werden kann. Nach 5wöchentlicher Behandlung, welche

zuletzt durch Faradisation der Schultermuskeln unterstützt wurde, ist Pat. in völligen Gebrauch ihrer Gelenke und Gliedmaassen gelangt. Der Herzbefund ist normal.

III. 7 Fälle, welche schon ein, bezw. mehrere Male acuten Gelenkrheumatismus überstanden hatten.

Die nachfolgenden Angaben betreffen z. Th. Fälle, welche bei früheren Erkrankungen 8—10 Wochen und länger bis zur Genesung im Krankenhause verbleiben mussten, z. Th. sind sie wegen ihrer jetzigen Erkrankung längere Zeit draussen ohne Erfolg vorbehandelt worden.

Dauer der Gelenkaffectionen: $7^1/_2$ Tage
Dauer des Fiebers: $9^1/_2$ Tage
Tag des Aufstehens: 14. Tag
} durchschnittlich berechnet.

Herzbefund: 2mal Herzbefund normal, 2mal systolisches Geräusch an der Herzspitze, 1mal systolisches Geräusch (II. klappender Pulmonalton), 1mal unreiner I. Herzton, hohe Pulsfrequenz, 1mal Arythmie, systol-präsystolische und diastolische Geräusche, Galopprythmus.

Ausgang: Heilung ohne Recidiv. 4mal normaler Herzbefund. 1mal rauher I. Herzton. 1mal Accentuation des II. Pulmonaltons bei sonst normalem Befund. 1mal systolisches Geräusch und Accentuation des II. Pulmonaltons ohne Arythmie und ohne Herzverbreiterung (noch in Beobachtung).

Zu den vorstehenden Gesammtergebnissen bemerke ich Folgendes.

Die Dauer der Gelenkaffectionen erscheint etwas lang (6—7 Tage). Dies erklärt sich daraus, dass in einer Reihe von Fällen die Affection eines oder des anderen Gelenkes etwas langsamer zurückging, ferner aus anderen noch zu besprechenden Gründen. Im Allgemeinen war die Mehrzahl der Gelenke schon am 3. bis 4. Tage völlig beweglich und schmerzfrei, und die Kranken hatten von den noch bestehenden Gelenkaffectionen nur unbedeutende Beschwerden. Auch einen raschen Ablauf des Fiebers führt die Serumbehandlung nicht herbei, dafür hat sie, soweit meine Beobachtungen bis jetzt reichen, folgende Vorzüge vor der heute herrschenden Salicyltherapie.

Ich gebe kurz eine Schilderung des Krankheitsverlaufes, welchen wir bei einer nicht unerheblichen Zahl von Fällen unter dem Einfluss der Salicylbehandlung beobachten können.

Nach Verabreichung des Salicyls besonders in hohen Dosen lassen Schmerzen und Schwellung der Gelenke, sowie das Fieber oft rasch nach. Die Kranken fühlen sich für einen bezw. mehrere Tage relativ wohl. Bald aber treten, auch unter Weitergabe von Salicyl, bei Bettruhe, bezw. bei dem Versuch, aufzustehen, aufs Neue Gelenkschmerzen und Fieber auf, der Kranke bekommt ein sogenanntes Recidiv. Nachdem unter erneuter Salicylbehandlung, eventuell unter Steigerung der verringerten Tagesdosis Schmerzen und Fieber wieder beseitigt sind, kann der Kranke geheilt sein, doch können auch noch weitere sogenannte Recidive erfolgen. Die Salicylbehandlung schiebt, wie Przibram[1]) dies ausdrückt,

1) Przibram, Der akute Gelenkrheumatismus. 1899. Nothnagel's Specielle Pathologie und Therapie.



gegenüber dem natürlichen Ablauf eines Gelenkrheumatismus im ungünstigsten Falle bei gleicher Dauer des Krankheitsverlaufes zwischen die ersten und die späteren Fieber- und Schmerzzustände schmerz- und fieberfreie Intervalle künstlich ein.

Ich will dahingestellt sein lassen, inwieweit ein solcher Eingriff in den natürlichen Krankheitsverlauf, den wir bei keiner anderen Infectionskrankheit versuchen, nützlich ist, und bemerke nur, dass bei der Serumbehandlung diese künstlichen fieber- und schmerzfreien Intervalle vermieden werden.

Bei den Kranken treten nacheinander zur Zeit der Fieberperiode mit der oben hervorgehobenen gewissen Gesetzmässigkeit Erscheinungen an den Gelenken, den Rachenorganen, dem Endocard u. s. w. auf. Fieber und Schmerzen werden nicht coupirt, die natürlichen Heilreactionen des Organismus werden unterstützt.

Eine gewisse Verlaufseigenthümlichkeit des Fiebers wurde zuweilen beobachtet, dasselbe zeigte in manchen Fällen remittirende und wieder ansteigende Bewegung. Dies ist auch auf einigen vorstehenden Curven zu erkennen. Der Krankheitsablauf vollzog sich dann in verschiedenen Phasen. Z. B. standen etwa 4—5 Tage lang bei einem zwischen 38,5 und 39° C. schwankenden Fieber zuerst die Gelenkaffectionen im Vordergrund. Mit dem Nachlassen desselben trat auch ein Sinken der Temperatur ein, so dass die Abendtemperatur kaum 38° C. erreichte, bis dann am 6. bis 7. Tage das Fieber von Neuem anstieg. Das Krankheitsbild wurde nunmehr nicht mehr von den Gelenkaffectionen beherrscht, sondern es standen meist im Vordergrunde Hals- und Kopfschmerzen, Erscheinungen von Seiten des Herzens, erhöhte Pulsfrequenz, Zunahme der vielfach schon vorher vorhandenen Herzgeräusche. Zuweilen wurden nebenher rheumatoide Schmerzen an verschiedenen Stellen geklagt, Erytheme u. s. w. beobachtet. Hierauf folgte dann in lytischem Abfall des Fiebers in der Regel die Genesung, doch wurde zuweilen noch eine dritte leichte Erhebung der Temperatur constatirt, oft ohne eine bestimmte nachweisbare Ursache.

Zuweilen zerfiel der Ablauf der Gelenkaffectionen in einzelne Phasen. Bei etwas höherem Fieber der ersten Tage beherrschten die Erscheinungen an den Gelenken der unteren Extremitäten das Krankheitsbild, hierauf trat eine ganz kurze Remission ein, um dann von erneuter Temperatursteigerung mit Erkrankungen der Gelenke der oberen Extremitäten, Hals- und Kopfschmerzen, erhöhter Pulsfrequenz u. s. w. gefolgt zu sein.

Vereinzelt wurde bei anhaltendem Fieber auch ein mehrmaliges Ergriffenwerden derselben Gelenke beobachtet; die Erkrankung ging in zweifachem Turnus über die Gelenke, indem allerdings bei der zweiten Attacke weniger erneute Schwellungen als subjectiv empfundene Schmerzen auftraten.



Jeder, wer ältere Abhandlungen über den acuten Gelenkrheumatismus einem Studium unterzieht, wird darin die gleichen Beobachtungen über die Klinik des nicht durch Salicylbehandlung modificirten Verlaufes dieser proteusartigen Erkrankung niedergelegt finden. Ferner wird derjenige, welcher das Princip der von mir eingeleiteten Serumbehandlung mit mir darin sieht, dass sie den Organismus des Rheumatikers in seinem Kampfe gegen die Infectionserreger unterstützen soll, sich nicht wundern, dass meine klinischen Beobachtungen der Variabilität des Krankheitsverlaufes sich mit den Angaben älterer Autoren decken.

Der Organismus eröffnet nicht an allen Stellen zugleich den Kampf gegen die eingedrungenen Infectionserreger, sondern nimmt die einzelnen Krankheitsherde nacheinander in Angriff. Dies äussert sich als active Hyperämie. Diese setzt an verschiedenen Stellen verschieden ein und erzeugt so das variable Krankheitsbild.

Bei dieser Auffassung ist auch verständlich, dass z. B. ein Gelenk mehrfach von der Hyperämie befallen wird, wenn es dem Organismus bei der ersten Fluxion noch nicht gelungen ist, allen dort abgelagerten Infectionsstoff zu beseitigen.

Diese Ausführungen sollen vor übertriebenen Erwartungen bei Anwendung der Serumbehandlung warnen; auch möchte ich bezüglich des Aufstehens der Kranken noch bemerken, dass ich den Kranken in der Regel nicht eher das Bett zu verlassen erlaube, als bis Temperatur und Puls sich mindestens 8 Tage lang normal verhalten haben. Abendtemperaturen über 37° C., erhöhter Puls lassen immer noch die Möglichkeit zu, dass der Organismus den Kampf gegen seine Infectionserreger, deren hauptsächlichster Sitz ja durchaus nicht die Gelenke sind, noch nicht an allen Stellen zu Ende geführt hat.

Bei der nach diesen Grundsätzen geleiteten Behandlung der Kranken habe ich, nachdem sie das Bett verlassen hatten, Rückfälle bis jetzt nicht beobachtet. Fast alle Kranken, über die ich berichtet habe, sind über 14 Tage ausser Bett gewesen und haben sich bei der für Rheumatiker durchaus nicht günstigen Witterung[1]) ausserhalb des Krankensaales auf den Fluren und Treppen der Charité und im Hofe frei bewegt; viele sind nach Ablauf dieser Beobachtungszeit schon entlassen und haben sich nach weiteren 14 Tagen, einige schon nach weiteren 4—6 Wochen als gesund vorgestellt. Bei der Mehrzahl kann ich demnach sagen, dass in der Zeit bis zu 4 Wochen nach der Serumbehandlung Recidive nicht aufgetreten sind. Inwieweit diese Behandlung vor späteren Neuerkrankungen besser als die bisherigen Behandlungsmethoden schützt, muss abgewartet werden.

1) Es handelt sich um die Monate März, April, Mai 1902.



Dann möchte ich betonen, dass gegenüber der allgemein anerkannten Unwirksamkeit der Salicylbehandlung gegenüber den Herzerkrankungen bei der von mir eingeleiteten Serumbehandlung die Heilungsbedingungen der Endocarditis günstigere zu werden versprechen.

Ich kann auch hier nur über Beobachtung der Kranken bis zu 4—6 Wochen nach der Genesung sprechen, doch zeigen die obigen Tabellen, wie häufig trotz ausgesprochener klinischer Symptome von Seiten des Herzens die Kranken mit normalem Herzbefund oder unbedeutenden Anomalieen bei jeglichem Fehlen subjectiver Beschwerden entlassen werden konnten.

Fall von Rheumatismus nodosus.

Im Anschluss an die acuten Fälle möchte ich ganz kurz einen Fall von Rheumatismus nodosus erwähnen.

Eine 25jährige Aufwärterin hat nach ihrer Angabe seit Weihnachten 1901 rheumatische Beschwerden in verschiedenen Gelenken, sowie besonders in den Händen. Sie hat sich mehrere Monate hindurch mit Salicyl, Bädern u. s. w. behandeln lassen, ohne geheilt zu werden. Bei ihrer Aufnahme zeigt die Kranke, abgesehen von Schmerzen in verschiedenen Gelenken ohne besondere Schwellung, mehrere bis halbkirschgrosse Knoten an den Sehnen einiger Fingerbeuger und Fingerstrecker. Die Beweglichkeit der Finger ist beschränkt, die Fingerspitzen können der Handfläche nur bis auf einen Abstand von etwa 4 cm genähert werden. Pat. hat kein Fieber.

Nach der Injection von 30 ccm Serum treten bei geringer Temperatursteigerung Schmerzen in den erkrankten Gelenken auf, ferner schwellen sämmtliche Knoten der Fingersehnen an, werden heiss und schmerzhaft. An den darauffolgenden Tagen werden noch 60 ccm Serum eingespritzt. Am 4. Tage der Behandlung sind die Knoten bis auf geringe Verdickungen, welche noch in den Sehnen fühlbar sind, verschwunden. Pat. kann ihre Gelenke und insbesondere ihre Hände völlig frei bewegen, auch die Finger — was seit Monaten nicht möglich war — vollkommen in die Hand einschlagen.

Pat., welche in sehr elendem Zustand auf die Station gekommen war, wurde noch 4 Wochen hindurch in der Anstalt unter guter Pflege und Bäderbehandlung behalten und dann einem Genesungsheim zur weiteren Kräftigung überwiesen.

Fall von Complication mit Nephritis.

Eine andere Complication zeigte die Erkrankung eines 43jähr. Bürstenmachers. Derselbe ist bereits früher mehrfach an acutem Gelenkrheumatismus behandelt worden (1mal 13 Wochen, 1mal 9 Wochen) und bekam Mitte März d. J. auf's Neue Fieber und schmerzhafte Schwellungen verschiedener Gelenke. Der Harn zeigte Albumen, im centrifugirten Sediment des frisch in ein steriles Gefäss entleerten Harnes fanden sich spärlich granulirte und hyaline Cylinder und Leukocyten, ferner mässig reichlich Gram-positive Diplo- und Streptokokken, welche zum Theil in Cylinderform angeordnet waren und auch die hyalinen Cylinder besetzten. Sowohl die Art der Entnahme, als die Degenerationsformen, welche eine grössere Zahl der Bakterien zeigten (kugelige, kolbige, stäbchenartige Anschwellungen), machten zum mindesten ihre Ausscheidung durch die Niere wahrscheinlich. Die Erkrankungen an den Gelenken nach den ersten Serumeinspritzungen verschwanden in wenigen Tagen, doch liessen sich, während der Pat. noch immer leicht fieberte, folgende Beobachtungen im Verhalten des Harns anstellen. Nach einer Einspritzung von etwa 20 ccm Serum war der Harn am nächsten Morgen erheblich mehr getrübt als vorher. Der Albumengehalt

stieg auf $^1/_4$—$^1/_2$ pM., und es fanden sich im centrifugirten Sediment des frisch gelassenen Harns reichlich Leukocyten, mässig reichlich rote Blutkörperchen, z. Th. in Cylinderform angeordnet, und sehr reichlich Diplo- und Streptokokken, welche z. Th. lange Cylinder bildeten und hyaline Cylinder dicht besetzten. Am folgenden und nächsten Tage ging der Gehalt an Albumen, Leukocyten und Erythrocyten, sowie an Bakterien stark zurück, um bei einer neuen Serumeinspritzung wieder erheblich zuzunehmen. Diese noch mehrfach wiederholte Beobachtung bin ich geneigt, als eine Localreaction der Serumeinspritzungen auf die in den Nieren des Pat. angesiedelten Streptokokken anzusehen, ich nehme für den vorliegenden Fall keine Reizung der Niere durch Toxine an, sondern halte es für wahrscheinlich, dass ähnlich wie in Gelenken und anderen Organen, so die Streptokokken sich im Gewebe der Nieren festgesetzt und als solche die Erscheinungen der Nephritis hervorgerufen haben. Die Behandlung des Pat. ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen,' er befindet sich gegenwärtig in voller Reconvalescenz, indem unter Fortsetzung der Serumbehandlung das Fieber verschwunden ist, der Harn noch Spuren von Albumen enthält und im Sediment ganz spärlich hyaline Cylinder und Leukocyten neben noch immer nachweisbaren Diplo- und Streptokokken vorhanden sind [1]).

Behandlung chronischer Gelenkrheumatismen.

Die von mir eingeleitete Behandlung sollte nach meiner ursprünglichen Absicht nur im akuten Stadium der Polyarthritis rheumatica in Anwendung kommen, sowie ja auch andere serotherapeutische Bestrebungen der Heilung akuter Krankheiten gelten.

Nachdem ich jedoch auch chronisch erkrankte Gelenke sich unter der Serumbehandlung frisch entzünden gesehen hatte — ich bemerke nochmal ausdrücklich, dass es sich um subkutane Einspritzung des Serums stets an weit von den chronisch erkrankten Gelenken entfernten Stellen, z. B. Einspritzung am rechten Oberschenkel, Reaction am linken Knie und Fuss, bezw. an Gelenken der oberen Extremitäten, gehandelt hat — begann ich diese Erfahrung zum Versuch einer consequent durchgeführten Therapie zu machen. Ich habe hier Heilungen und wesentliche Besserungen erzielt und bin der Meinung, dass ich durch diese Erfolge bei chronischen Fällen — hierzu rechne ich auch die oben angeführte Heilung eines Rheumatismus nodosus — einen unanfechtbaren Beweis der Heilwirkung meines Antistreptokokkenserums erbracht habe.

Ich gebe zu, dass ich für die akuten Fälle diesen Beweis nicht so zwingend erbringen kann. Der akute Gelenkrheumatismus heilt oft rasch, auch unbeeinflusst, die Beobachtungszeit über Neuerkrankungen, über den Zustand des Herzens meiner Kranken überschreitet noch nicht 6 Wochen.

Es könnte behauptet werden, dass die Erkrankungen dieses Winters

1) Pat. hat nach 5wöchentlicher Bettruhe das Bett verlassen und wurde nach weiteren 3 Wochen auf seinen Wunsch entlassen. Der Urin enthielt in dieser Zeit bei gewöhnlicher Krankenkost nicht messbare Spuren von Albumen und vereinzelte hyaline Cylinder und Leukocyten. Allgemeinzustand gut. Gewichtszunahme in den letzten 14 Tagen 8 Pfund.



einen besonders milden Charakter gezeigt hätten, obwohl ich gerade constatiren möchte, dass es vielfach sich um torpide Fälle bei asthenischen Personen handelte und mehrere schon zum Theil in Krankenhäusern, zum Theil vom Hausarzt mit Salicyl, Aspirin u. s. w. lange behandelt waren. Alle diese Einwände will ich zumal für Denjenigen, der die Krankheitsfälle nicht mitbeobachtet hat, als möglich zugeben, muss sie jedoch für die Behandlung der chronischen Gelenkrheumatismuskranken, über welche ich jetzt berichte, ablehnen.

Ich bemerke, dass ich zunächst die Kranken eine und mehrere Wochen nur allein mit Serumeinspritzungen behandelt und erst nachdem wesentliche Besserungen erzielt, bettlägerige Kranke z. B. aufgestanden waren, andere Methoden, wie Massage, Bäder, lokale und allgemeine Heissluftbehandlung angewendet habe.

Es wäre ja auch kurzsichtig, wenn ich unter Beiseitelassung alter bewährter Mittel schematisch nur in der Serumeinspritzung das Heil erblicken wollte, und Derjenige, welcher sich den natürlichen Heilungsvorgang des Organismus und die Einwirkung des Serums veranschaulicht, wird dies durchaus natürlich finden.

Der Organismus hat das Bestreben, die in seinen Gelenken sitzenden Erreger durch lokale Fluxion zu vernichten. Dies ist ihm im akuten Stadium nicht gelungen, die Bakterien haben sich chronisch angesiedelt.

Die Serumeinspritzung führt ihm nun bakterienlösende Stoffe zu und erzeugt an den kranken Gelenken frische Entzündungen, macht also den chronisch gewordenen Gelenkrheumatismus wieder zu einem akuten. Dieser Vorgang genügt oft allein schon, um chronisch erkrankte Gelenke zu heilen, andererseits nehme ich selbstverständlich alle Hülfsmittel hinzu, welche die lokale Blutzufuhr begünstigen, umsomehr, als die antibakterielle Kraft des Blutes nun eine erhöhte ist.

Die Combinirung der Serumtherapie mit anderen Methoden kann umsoweniger gegen die erstere sprechen, als die Fälle, über die ich berichte, vorher lange der Bäderbehandlung, Massage u. s. w. getrotzt haben. Selbstverständlich hat auch die Beeinflussung chronischer Gelenke ihre Grenzen da, wo schwere anatomische Veränderungen, feste Verwachsungen u. s. w. bestehen.

Auch ist das periarticuläre Gewebe chronisch erkrankter Gelenke nach Eintritt der Beweglichkeit und Abnahme der Schwellung immerhin noch in einem schlaffen Zustande, so dass eine Schonung der Gelenke, das Tragen elastischer Binden u. s. w. für längere Zeit selbstverständlich anzurathen ist.

Ich habe übrigens neuerdings die Behandlung chronischer Rheumatismen noch dadurch wirksamer zu gestalten gesucht, dass ich nach vorhergehender Behandlung mit meinem Antistreptokokkenserum den Kranken

ihre eigenen abgetödteten Tonsillenstreptokokken in kleinen Dosen eingespritzt habe[1]).

Es ist dies im Princip dasselbe Verfahren, wie das der Koch'schen T. R. Behandlung zu Grunde liegende, mit dem Unterschiede, dass ich die Patienten gegen ihre eigenen parasitären Bakterien zu immunisiren suche. Auch dies ist durchaus nicht etwas völlig Neues, schon Denys und van de Velde haben bei chronischer Streptokokkenbronchitis die Streptokokken aus dem Sputum gezüchtet und die abgetödteten Culturen den Kranken eingespritzt. Die Darstellung des Impfmaterials, mit dem ich die Kranken behandele, ist der Kolle'schen Choleraimmunisirung angepasst. Die Kranken vertragen diese Einspritzungen ausgezeichnet, an der Injektionsstelle (Rücken) treten kaum nennenswerthe Reizerscheinungen auf, und bei der Anwendung kleiner Dosen, welche ich bis jetzt geübt habe, fehlen Störungen des Allgemeinbefindens. Die vorhergehende Antistreptokokkenserumbehandlung scheint hier die Toleranz sehr zu erhöhen.

Meine bisherigen Erfahrungen sind noch nicht zu einem so bestimmten Ergebniss gekommen, dass ich Näheres berichten kann. Ich möchte nur noch bemerken, dass ich selbstverständlich erst die Vorsicht gebraucht habe, Vorversuche an Thieren zu machen. Ich habe Kaninchen das Dreifache der Dosis, mit welcher ich bei Menschen angefangen habe, am Ohr injicirt. Dabei trat an der Injectionsstelle keine Röthung oder Schwellung und auch nach der im Rectum vorgenommenen Messung keine nennenswerthe Temperaturänderung auf, und auch weiterhin wurde irgend ein schädlicher Einfluss nicht beobachtet.

Ich gehe nun zu einer kurzen Beschreibung der Fälle über.

Ueber eine Kranke habe ich schon berichtet.

1. Fall. Es handelt sich um den Fall, bei welchem ich die Ungleichheit der Wirkung des Marmorek'schen und meines Antistreptokokkenserums festgestellt habe. Ich wiederhole nochmals, dass es sich um einen polyarticulären Gelenkrheumatismus bei einem 24jährigen Waschmädchen handelte. Nach über 8wöchentlicher Behandlung mit Aspirin, Salicyl, Antipyrin, Arsen, Jodkali, lokaler und allgemeiner Heissluftbehandlung blieben Schmerzen in verschiedenen Gelenken bestehen und vor Allem eine torpide Schwellung des linken Kniegelenkes, welches letztere ich im Besonderen noch punktirt und mit 3 proc. Carbolsäure ausgespült hatte.

Im Verlaufe der Serumbehandlung, welche zunächst mehrere Wochen allein geübt wurde, schwanden die Beschwerden in den noch schmerzhaften Gelenken rasch, das Kniegelenk entzündete sich frisch, schwoll zunächst stärker an, dann wurde das starre Exsudat in der Umgebung derselben weich. Das Knie schwoll ab, und die Erkrankte war nach etwa 14 Tagen im Stande, ihr Kniegelenk, welches vorher völlig steif war, aktiv etwas zu beugen. Im Verlauf der weiteren Behandlung, welche ich

1) Inzwischen habe ich in einer Veröffentlichung von R. Koch und J. Petruschky, Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh., Bd. XXIII, S. 478, die Angabe registrirt gefunden, dass 2 Patienten nach Streptokokken-Impfungen Rückgang rheumatischer Beschwerden bemerkt haben wollten.



zunächst mit lokaler Heissluftbehandlung nach Bier, später bei Nachlass der Reizerscheinungen mit Massage u. s. w. unterstützte, kehrte der Umfang des erkrankten Kniegelenkes fast völlig zur Norm zurück. Die Kranke geht zur Zeit ohne jede Beschwerden und kann activ ihr Knie bis zum rechten Winkel beugen.

2. Fall. Ein weiterer Fall[1]) betrifft einen 39jähr. Mann, welcher im 18. Lebensjahre vorübergehend eine rheumatische Erkrankung mehrerer Gelenke gehabt hat.

Er erkrankte Anfang 1902 nach Durchnässung und Erkältung an einem polyarticulären Gelenkrheumatismus. Er wurde im Anfang mit Salicyl, später monatelang mit russisch-römischen Bädern behandelt. Anfang Mai, 14 Wochen nach Beginn seiner Erkrankung, lässt er sich in die Charité aufnehmen, da er durch die bisherige Behandlung keine Besserung erfahren hat.

Bei seinem Eintritt in die Charité ist Pat. nur im Stande, sich mühsam im Zimmer umherzuschleppen. Er klagt über Steifigkeit der Knie- und Fussgelenke, beide Schultergelenke können activ nur bis zum rechten Winkel erhoben werden.

Fast alle Metacarpophalangealgelenke und Fingergelenke beider Hände sind torpid geschwollen, die Hände sind kraftlos.

Nach den ersten Serumeinspritzungen werden zunächst Knie-, Fuss- und Schultergelenke stark schmerzhaft, Knie- und Fussgelenke können nach 2 Tagen frei bewegt werden. Dann werden die Finger- u. s. w. Gelenke roth, heiss und schmerzhaft und fangen an, abzuschwellen.

Nach 10 Tagen vermag Pat. frei und ohne Schmerzen sich im Zimmer zu bewegen, Treppen zu steigen. Der Pat. giebt selbst an, dass er in den Händen, deren Gelenke zum grossen Theil schon abgeschwollen sind, ganz andere Kraft habe u. s. w. Ich bemerke, dass während dieser Zeit der Kranke nur mit den Serumeinspritzungen behandelt ist, und ich nun weiterhin die Behandlung mit Schwitzbädern und Massage unterstützt habe[2]).

3. Fall. 20 jähr. Mädchen leidet seit etwa August 1901 an rheumatischen Beschwerden in verschiedenen Gelenken. Die Behandlung mit Hausmitteln u. s. w. führte bald Besserung herbei, doch kamen die Beschwerden vielfach wieder. Anfang Januar erkrankte Pat. mit heftigen Schmerzen und Schwellung in verschiedenen Gelenken und wurde nun theils in ihrer Wohnung, theils im Krankenhause mit Aspirin, Salicyl, Schwitzbädern u. s. w. behandelt. Eine torpide Schwellung, welche besonders die Aussenseite des rechten Fussgelenks bot, veranlasste die mehrwöchentliche Ruhestellung im Gypsverband. Trotzdem blieb diese Schwellung bestehen, auch kehrten die Schmerzen in den übrigen Gelenken wieder, sobald Pat. aufzustehen und ihrer Beschäftigung nachzugehen versuchte.

Pat. lässt sich am 16. Mai in die Charité aufnehmen[3]). Die Kranke klagte über Steifigkeit in den Knie-, Fuss-, Schulter- und Ellenbogengelenken. Das rechte Fussgelenk war activ nur wenig beweglich und zeigte in der Umgebung des äusseren Knöchels eine starre Infiltration des periarticulären Gewebes, deren Umfang etwa demjenigen der Vola manus entsprach. An den Händen waren mehrere Fingergelenke

1) Beide Kranke sind von mir in der Gesellschaft der Charité-Aerzte vom 15. Mai 1902 vorgestellt worden.

2) Die zur Zeit 4 wöchentliche Behandlung hat erreicht: Freie Beweglichkeit aller grossen und kleinen Gelenke bis auf das linke Schultergelenk, in welchem der Arm noch nicht ganz frei erhoben werden kann. (Anfängliche Beweglichkeit kaum bis zur Schulterhöhe.) Fast alle Fingergelenke abgeschwollen, nur einzelne zeigen bei freier Beweglichkeit noch geringe Verdickung des periarticulären Gewebes.

3) Der Krankheitsfall konnte von mir am 14. Mai in der Berliner medicinischen Gesellschaft noch nicht besprochen werden.



verdickt und in ihrer Beweglichkeit beschränkt. Auch enthielt die Haut besonders an der Streckseite der Finger eine Anzahl flächenhafter, bis zu 10-Pfennigstückgrösse sich ausdehnender Infiltrate in den tieferen Schichten der Cutis. Bei der Serumbehandlung entzündeten sich unter mässigem Fieber die torpid geschwollenen Gelenke, desgl. die Infiltrate der Cutis an den Händen. Die Knie-, Ellenbogen- und Schultergelenke waren nach wenigen Tagen frei beweglich. Das torpid geschwollene rechte Fussgelenk war nach 8 Tagen abgeschwollen und fast völlig frei beweglich. Die Knoten an den Händen, an welchen besonders eine starke Schweissabsonderung auffiel, schwanden ebenfalls in derselben Zeit, die Fingergelenke schwollen ab. Die Pat., welche beim Eintritt nur humpelnd sich fortbewegte, geht nicht nur im Zimmer, sondern auch im Garten der Charité frei umher, steigt Treppen u. s. w.

Das rechte Fussgelenk, welches noch etwas schlaff ist, bedarf noch der Unterstützung durch eine Binde. Die übrigen Gelenke sind alle frei bis auf die 1. Interphalangealgelenke beider fünften Finger, welche zwar abgeschwollen sind, völlige Flexion erlauben, aber nicht ganz gestreckt werden können.

Ich bemerke nochmals, dass der hier geschilderte Erfolg nur durch die Serumbehandlung erzielt worden ist.

Die drei soeben beschriebenen Fälle sowie der Fall von Rheumatismus nodosus sind nach meiner Meinung ein zwingender Beweis der Heilkraft meiner Serumbehandlung gegenüber chronischem Streptokokkengelenkrheumatismus und in gleicher Weise eine Stütze für meine obigen Darlegungen über die Wirksamkeit der Serumbehandlung in 19 acuten Fällen[1]), welche durchweg zwar keine gewaltsame Unterdrückung des Fiebers und der Schmerzen erfahren, dafür aber in keinem Falle chronische Erkrankungen der Gelenke zurückbehalten haben und von denen nur einer mit den schwersten Herzsymptomen (Arythmie, präsystolisch-systolischen und diastolischen Geräuschen) aufgenommener, zum zweiten Male erkrankter Fall zur Zeit das Bestehen eines Herzklappenfehlers sicher annehmen lässt.

Ich habe schon oben bemerkt, dass die bisherige Beobachtungszeit dieser letztgenannten Kranken (4—6 Wochen) ein abschliessendes Urtheil nicht gestattet.

Anwendung des Serums bei anderen Streptokokkeninfectionen.

Aus meinen bisherigen Ausführungen könnte nun geschlossen werden, dass ich, der ich im Anfang dafür eingetreten bin, dass der acute Gelenkrheumatismus durch nicht specifische Streptokokken erzeugt werde, gerade durch die Serumbehandlung einen Beweis der Specificität dieser Streptokokken geliefert hätte. Dem gegenüber möchte ich zunächst die Frage aufwerfen. Was haben wir uns unter der Specificität der Gelenkrheumatismusstreptokokken vorzustellen? Die Antwort muss dann wohl lauten, sie haben eine besondere Affinität für Gelenke, Endocard und seröse Häute. Wer nun eine grössere Anzahl von Gelenkrheumatismen

1) Inzwischen haben 6 weitere acute Fälle einen gleich günstigen Verlauf gezeigt.



daraufhin untersucht, wird finden, dass die Bakterien ausser dieser merkwürdigen Affinität für die genannten Organe auch gelegentlich noch eine solche für andere Organe haben müssen. So erzeugen sie Knoten in der Haut und an den Sehnen, ferner acute und chronische Bronchitis, gelegentlich auch Nephritis, Neuritis u. s. w. Wer dann etwa noch Nebenaffinitäten solcher Bakterien annehmen will, mag sich mit dieser Erklärung abfinden. Viel natürlicher aber ist die schon oben ausgeführte Hypothese, dass bei einer Allgemeininfection die Streptokokken, soweit das Blut sie nicht vernichtet, sich überall da ansiedeln, wo die anatomische Beschaffenheit des Gewebes ihnen den geringsten Widerstand entgegensetzt.

Gegen die Annahme specifischer Streptokokken als Erreger des acuten Gelenkrheumatismus kann ich auch die Erfahrungen bei anderen Streptokokkeninfectionen anführen.

Ein 26jähr. Dienstmädchen, welches seit längerer Zeit an Husten litt, bekam im Anschluss an eine Anfangs März 1902 überstandene Geburt heftige Kopfschmerzen, Fieber und starke Zunahme ihres Hustens, der schon lange vorher bestand.

Die mässig gut genährte, grazil gebaute Kranke klagt über Athemnoth und Husten. Sie hat mässige Cyanose des Gesichts und der Lippen, die Temperatur ist erhöht, um 39° C., der Puls klein, beschleunigt, 120 in der Minute, regelmässig.

Der Thorax zeigt emphysematösen Habitus. Die unteren Lungengrenzen stehen beiderseits hinten in Höhe des I. Lendenwirbels, vorn rechts an der 7. Rippe, sind wenig verschieblich. Es besteht nirgends Dämpfung.

Auf den Lungen sind zahlreiche giemende Geräusche hörbar, welche das Athmungsgeräusch verdecken. An der Herzspitze hört man einen dumpfen Ton, der II. Pulmonalton ist verstärkt. Eine Verbreiterung der Herzdämpfung ist nicht nachweisbar.

Die Untersuchung der Nase ergiebt Atrophie der Muscheln, welche mit zähe anhaftendem Schleim bedeckt sind, und Atrophie der Tonsillen. Es besteht starker Foetor aus Nase und Mund. Der Nasenschleim enthält Reincultur von Streptokokken. In dem zähen, schleimig eitrigen Sputum finden sich zahlreiche Diplokokken und Streptokokken, welche im Ausstrich des Sputums auf eine Agarplatte in zahlreichen Colonieen fast in Reincultur erhalten werden.

Pat. wird 14 Tage lang beobachtet und hat während dieser Zeit dauernd Fieber zwischen 38 und 39° C. Die Behandlung erfolgt mit Expectorantien und Coffein. Während dieser Zeit werden die Rasselgeräusche über den Lungen geringer, jedoch bleibt das Fieber bestehen, und das Allgemeinbefinden ist schlecht.

Pat. wird nun mit dem Antistreptokokkenserum behandelt (in 4 Tagen 3 Einspritzungen von zusammen 61 ccm Antistreptokokkenserum). Dabei wird nach anfänglicher geringer Steigerung die Temperatur vom 4. Tage ab normal; auf den Lungen ist eine Zunahme der giemenden Geräusche eingetreten. Ueber beiden Unterlappen sind reichlich feuchte Rasselgeräusche, welche vorher nicht beobachtet waren, nachweisbar, desgleichen eine deutliche Dämpfung des Klopfschalles vom L. Angulus scapulae an abwärts.

Im Verlaufe der weiteren Behandlung verschwinden die trockenen und feuchten Rasselgeräusche, die Dämpfung über der linken Lunge hellt sich auf, das im Anfang abgeschwächte, kaum hörbare Athemgeräusch wird deutlich und ist Anfangs fast überall saccadirt, um später in ein überall gut hörbares, noch an vereinzelten Stellen leicht saccadirtes Athemgeräusch überzugehen. Dieser Befund konnte 3 Wochen nach Einleitung der Serumbehandlung festgestellt werden.

Ich habe der Kranken in der Absicht, die Resistenz ihres Blutes gegen erneute Streptokokkeninfection zu erhöhen, darnach mehrmals Einspritzungen kleiner Dosen der aus dem Nasenschleim gezüchteten Streptokokken gemacht.

Die Pat. hat die Einspritzungen gut vertragen. Sie befindet sich seitdem etwa 8 Wochen in meiner Beobachtung, ist dauernd ausser Bett und hat sich auch bei der ungünstigen Witterung dieses Frühjahrs ausserhalb des Krankensaales und im Freien aufgehalten. Sie ist während dieser Zeit dauernd frei von Fieber und Krankheitserscheinungen des Respirationsapparates geblieben.

Ich habe dann bei 2 Fällen von Streptokokkenmischinfection bei Phthise Einspritzungen meines Antistreptokokkenserums ausgeführt.

In einem Falle betraf es eine Pat., welche seit mehr als Jahresfrist an Husten und Auswurf litt, ziemlich viel T.-B. und sehr reichlich Streptokokken im Auswurf hatte. Die Affection betraf hauptsächlich den linken Oberlappen, welcher dem physikalischen Befund nach ausgesprochene Cavernensymptome darbot.

Ueber dem linken Unterlappen bestand Dämpfung, und es waren mässig reichlich Rasselgeräusche hörbar. Die rechte Lunge war weniger ergriffen, es bestanden an verschiedenen Stellen katarrhalische Geräusche. Die Kranke fieberte dauernd hoch, die Temperatur bewegte sich in steilen Curven, der Allgemeinzustand war ein sehr elender.

In der Absicht, die Streptokokkenmischinfection zu bekämpfen, spritzte ich kleine Dosen des Antistreptokokkenserums ein. Nach der ersten Einspritzung trat keine wesentliche Steigerung der Temperatur, welche sich Abends stets über 39° C. erhoben hatte, ein, doch schon nach etwa 6 Stunden stärkerer Hustenreiz und sehr reichlicher Auswurf, ferner ganz erhebliche Zunahme der Rasselgeräusche über den erkrankten Lungentheilen. Der physikalische Befund über der Caverne, welche vorher deutlich bruit de pot fêlé und Wintrich'schen Schallwechsel ergeben hatte, zeigte diese Erscheinungen nicht mehr; der vorher helltympanitische Klopfschall war gedämpft tympanitisch, und es bestand deutlich bei Fingerpercussion das Gefühl stärkerer Resistenz. Die in Zwischenräumen von etwa 8 Tagen wiederholten Einspritzungen ergaben ebenfalls Zunahme von Husten und Auswurf und die erwähnte Aenderung des physikalischen Befundes.

In Bezug auf den beabsichtigten therapeutischen Erfolg möchte ich bemerken, dass der schwere Allgemeinzustand der Pat. etwas gebessert wurde und auch in den Tagen nach der Einspritzung die Fieberbewegungen geringere waren. Nach dem physikalischen Befund gingen die katarrhalischen Erscheinungen auf der rechten Lunge zurück. Der Befund auf der linken Lunge zeigte objectiv keine wesentliche Veränderung[1]).

Weit günstiger war die Wirkung der Serumeinspritzungen bei einer 37jährigen Arbeiterfrau.

Dieselbe befand sich seit etwa $1/2$ Jahr wegen Lungenkatarrh in ärztlicher Behandlung. Bei gleichzeitiger Schwangerschaft hatte ihre Lungenerkrankung Fortschritte gemacht. Das Wochenbett verlief normal, doch besserte sich ihre Lungenerkrankung nicht.

Bei ihrer Aufnahme Ende April zeigte sie eine Infiltration des linken Oberlappens ohne nachweisbare Cavernenbildung und mässig reichliche Rasselgeräusche, über den übrigen Lungentheilen bestanden mässig reichlich katarrhalische Geräusche.

1) Die Serumbehandlung wurde nach 4 Wochen ausgesetzt, da der Krankheitsfall keine Aussicht auf wesentlichen Erfolg zu versprechen schien.



Der Auswurf war spärlich, enthielt vereinzelte T.-B., aber sehr reichlich Streptokokken. Es bestand wenig Husten. Pat. klagte über Kopfschmerzen, Mattigkeit und Beklemmung auf der Brust. Das Fieber bewegte sich Abends zwischen 38,5 u. 39,5 ° C.

Nachdem bei 9tägiger Beobachtung und der gewöhnlichen Behandlung mit Expectorantien u. s. w. der Zustand eher schlechter als besser geworden war, erhielt Pat. eine Einspritzung von 10 ccm Antistreptokokkenserum. Sie bekam nach wenigen Stunden starken Hustenreiz und sehr reichlichen Auswurf unter objectiv nachweisbarer Zunahme der Rasselgeräusche. Dieselbe Erscheinung wiederholte sich bei den nächsten Einspritzungen.

Im vorliegenden Falle haben die Einspritzungen auch zu dem Ergebniss geführt, dass schon nach der 2. Einspritzung die Kranke nach ihrer eigenen Angabe sich wesentlich freier auf der Brust fühlte. Nach etwa 5wöchentlicher Behandlung, in welcher etwa in Abständen von 6 Tagen kleine Dosen, 1—2 ccm Serum eingespritzt wurden, sind die katarrhalischen Erscheinungen auf den Lungen beseitigt bis auf die Erkrankung des linken Oberlappens. Der Allgemeinzustand ist gehoben, die Fieberbewegungen, welche im Anfang etwas höhere geworden waren, sind in letzter Zeit weit geringere als vor Beginn der Serumbehandlung geworden[1]).

Die beiden erwähnten Fälle habe ich zunächst nur aus dem Grunde hier angeführt, um zu zeigen, dass die Einspritzung eines durch Streptokokken des Gelenkrheumatismus hergestellten Immunserums auch lokale Reaction gegenüber der Streptokokkenmischinfection bei Phthisis pulmonum hervorzurufen im Stande ist.

In den zu wiederholten Malen in Abständen von etwa 6—8 Tagen beobachteten subjectiven und objectiven Reactionen sehe ich einen biologischen Beweis gegen die Annahme, dass der Gelenkrheumatismus-Streptococcus ein specifischer ist. Die Erfahrungen in dem Falle der chronischen Streptokokkenbronchitis und der beiden letzten Fälle sprechen zum Mindesten für die Arteinheit der Streptokokken, welche bei Erkrankungen des Rachens bezw. der Luftwege theils als alleinige Erreger, theils in Mischinfectionen eine pathogene Bedeutung erlangen.

Andererseits möchte ich betonen, dass ich mit der Einspritzung des Streptokokkenserums bei der Streptokokkenmischinfection der Phthise nicht etwa ein blosses biologisches Experiment zum Beweise meiner theoretischen Anschauungen machen wollte, sondern der Meinung bin, dass auf diesem Wege eine erfolgreiche Bekämpfung der Streptokokkeninfection bei Phthisis pulmonum möglich sein wird.

Die Untersuchung des Auswurfes bei Lungenphthise ergiebt nicht selten sowohl bei Erkrankungen 1. und 2. Grades, wie auch in vorgerückten Fällen spärliche Tuberkelbacillen, die oft erst durch besondere Verfahren, Sedimentirung, Kochen nach Biedert u. s. w. nachweisbar werden, dagegen sehr reichlich andere Bakterien und hier am häufigsten

1) Die Kranke ist zur Zeit dauernd fieberfrei, abgesehen von den Fieberbewegungen, welche jedesmal im Anschluss an die Einspritzungen auf die Dauer von 1—2 Tagen auftreten. Gewicht und Allgemeinzustand haben sich gehoben. Die Behandlung wird fortgesetzt.

Streptokokken. Wenn auch die Bedeutung der letzteren für die ersten Krankheitsstadien meist gering geschätzt wird, die Suche vielmehr hauptsächlich den Tuberkelbacillen gilt, und die Auffindung eines oder mehrerer säurefesten Bacillen in vielen Präparaten des Auswurfes den klinischen Untersucher befriedigt, — denn der specifische Krankheitserreger ist ja gefunden — so wird für die vorgerückten Fälle von Phthisis, besonders für die Fieberbewegungen, Schweisse u. s. w. die Mischinfection allgemein in erster Linie als Ursache angeschuldigt. Ich kann mir nun nicht vorstellen, aus welchem Grunde denselben Bakterien, welche in vorgerückteren Fällen erhebliche Krankheitserscheinungen machen sollen, nicht auch schon in Anfangsstadien eine pathogene Bedeutung zufallen soll, umsomehr, wenn sie gegenüber den Tuberkelbacillen noch dazu in gewaltiger Ueberzahl nachweisbar sind. Es wäre daher nicht ausgeschlossen, dass die Vorbehandlung Tuberkulöser mit Streptokokkenmischinfection durch ein Antistreptokokkenserum die von Koch angegebenen Tuberkulinbehandlungen wirksam unterstützen könnte. Die bisherigen Versuche, die Mischinfection bei Phthise durch Antistreptokokkensera zu bekämpfen, haben keine Ergebnisse gehabt, doch möchte ich auch hier die Frage aufwerfen, ob die bisherige Herstellung der Antistreptokokkensera nicht die Misserfolge verursacht hat.

Meine bisherigen Erfahrungen sprechen nicht zu Ungunsten einer solchen Therapie mit einem nach Tavel's Princip hergestellten Antistreptokokkenserum.

Immerhin sind aber auch hier unserer Therapie Grenzen gesteckt. Die Einführung eines Antistreptokokkenserums regt im Körper bakteriolytische Vorgänge an. Der Organismus muss noch die Fähigkeit besitzen, mit Hülfe der zugeführten antibakteriellen Stoffe die Krankheitserreger vernichten zu können. Selbst wenn mit einem solchen Serum auch eventuell antitoxische Stoffe einverleibt werden, so werden doch an die Kräfte des Organismus gewisse Anforderungen gestellt, der schon zu stark geschwächte Organismus wird, wie er dies bei dem natürlichen Verlauf der Lungenphthisis schliesslich thut, in diesem Kampfe unterliegen, selbst wenn die antibakterielle Kraft seines Blutes erhöht wird.

Die Frage, inwieweit vorgerücktere Lungenphthisen sich für eine solche Behandlung noch eignen, bildet daher die grösste Schwierigkeit für die Lösung des vorliegenden Problems, und die Aussicht für solche therapeutischen Bestrebungen würde eine wesentlich günstigere sein, wenn gleichzeitig stark wirksame Antitoxine zugeführt werden könnten, um die bei der vom Körper angestrebten Bakteriolyse frei werdenden Toxine unschädlich zu machen.

Indem ich zunächst dahingestellt lasse, inwieweit die durch Einspritzung meines Antistreptokokkenserums erzeugten Reactionen bei der Mischinfection der Phthise die Aussicht auf eine wirksame Therapie er-



öffnen, möchte ich noch einen weiteren Fall anführen, welcher mir gegen die specifische Natur der Gelenkrheumatismusstreptokokken zu sprechen scheint.

Ein 18 jähriger Schuhmacherlehrling, der seit längerer Zeit skrophulös sein will, hat im Jahre 1900 Scharlach gehabt und ist nach 7 Wochen aus dem Krankenhause entlassen worden. Er will sich jedoch in der Folgezeit nie ganz wohl gefühlt und stets Unlust zur Arbeit gehabt haben.

Anfang September 1901 nahm seine allgemeine Mattigkeit zu, er hatte das Gefühl von Schwere in den Gliedern und Stiche in beiden Seiten unterhalb der Rippen in der Nierengegend.

Die Untersuchung der Lungen und des Herzens ergab nichts Besonderes. Der Urin war trübe, enthielt Albumen, hyaline und granulirte Cylinder.

Der Kranke ist seit September dauernd in Beobachtung der III. medicin. Klinik. Beeinflussung seiner Nierenerkrankung ist nicht möglich gewesen, der Urin enthält dauernd reichlich Albumen zwischen 1—10 pm. und mehr.

Die Aetiologie der chronischen Nephritis ist möglicher Weise auf die etwa ein Jahr vor der Aufnahme überstandene Scharlacherkrankung zurückzuführen, doch ist diese Frage für die weitere Beurtheilung meiner Beobachtungen nebensächlich.

Bei Untersuchung des frisch gelassenen Harns und Färbung des Sediments konnte ich Streptokokken nachweisen und darunter auch wieder solche, welche auf hyalinen Cylindern lagen, bezw. selbst cylinderartig angeordnet waren. Ausserdem ergab die Untersuchung des Rachens chronische Schwellung der Rachenschleimhaut, sowie Schwellung der Submaxillar- und verschiedener Halsdrüsen.

Es ist für den vorliegenden Fall nicht von der Hand zu weisen, dass die Streptokokkenausscheidung im Harn, welche durch wiederholte Untersuchungen stets bestätigt wurde, eine Bedeutung für die chronische Nephritis hat. Inwieweit es sich um direkte Ansiedelung der Streptokokken im Nierengewebe, bezw. nur um eine Ausscheidung handelt, lasse ich dahingestellt. Jedenfalls ist ein Zusammenhang der Streptococcorrhoe mit dem chronisch entzündlichen Zustand der Rachenorgane und den chronischen Drüsenschwellungen nicht a priori abzulehnen, und habe ich aus diesem Grunde die Behandlung mit dem Antistreptokokkenserum eingeleitet.

Dieselbe erforderte naturgemäss grosse Vorsicht, um eine etwaige zu starke Fluxion zu den Nieren zu vermeiden. Ich will noch bemerken, dass die Diurese gut war, etwa 1500—2000 ccm pro Tag Urin entleert wurden, sowie auch Phloridzineinspritzung und Gefrierpunktsbestimmung für noch genügend functionirendes Nierenparenchym sprachen. Die Behandlung wurde mit der Einspritzung von 5 ccm Serum begonnen[1]).

Die erste Injection bewirkte schon nach 6 Stunden eine starke Hyperaemie der Rachenorgane, welche subjektiv von dem Pat., welcher vorher im Bett gelegen und keinerlei Halsbeschwerden gehabt hatte, Klagen über Halsschmerzen hervorrief. Aber auch im Harn liess sich eine Beeinflussung erkennen. Der vorher 8 Tage lang beobachtete Urin hatte bei Bettruhe zwischen 1—3 pM. Albumen, wenig Leukocyten und spärliche hyaline und granulirte Cylinder enthalten.

1) Ich bemerke, dass das damals angewendete Serum noch wenig wirksam war. Von dem jetzt zur Verfügung stehenden stärkeren Immunserum würde die entsprechende Dosis etwa $^1/_2$—1 ccm sein.



Am Tage nach der Einspritzung war er stark getrübt, enthielt mikroskopisch im Sediment mässig reichlich Erythrocyten, die vorher 8 Tage lang nie beobachtet waren, ferner reichlich Leukocyten, reichlich hyaline und granulirte Cylinder. Die bakteriologische Untersuchung ergab im Färbepräparat des frisch gelassenen sedimentirten Urins massenhaft Diplo- und Streptokokken, welche vielfach in langgestreckten Cylindern angeordnet waren.

Die nach einigen Tagen wiederholte Einspritzung, nachdem der Harn wieder frei von Erythrocyten geworden war, und nur spärlich Leukocyten, Cylinder und Bakterien enthalten hatte, ergab wieder eine Hyperaemie der Rachenorgane; Klagen über Halsschmerzen und Wiederkehr derselben Erscheinungen im Harn. Im Verlauf der in Zwischenräumen von 5—6 Tagen ausgeführten Einspritzungen sind die Halsbeschwerden zurückgetreten, doch zeigt sich jedesmal die gleiche Beeinflussung des Harnbefundes.

Die Regelmässigkeit der Beobachtungen im vorliegenden Falle lässt wohl den Schluss, dass es sich hier um eine reactive Entzündung handelt, als berechtigt erscheinen.

Ich bemerke ausdrücklich, dass ich sonst bei nahezu 40 Kranken nie beobachtet habe, dass Albumen im Harn, Erythrocyten u. s. w. bei gesunden Nieren in Folge der Serumbehandlung auftrat. Ausserdem bietet der letztgenannte Fall ein Analogon zu dem früher erwähnten Fall von Gelenkrheumatismus mit Nephritis.

Im Uebrigen bemerke ich, dass die mit aller Vorsicht fortgesetzte Serumbehandlung den Kranken allem Anschein nach günstig beeinflusst hat.

Der Kranke befindet sich 2 Monate nach Beginn der Behandlung subjektiv wohler als je vorher bei einer achtmonatlichen Behandlung in der üblichen Weise mit Bettruhe, Diät, Schwitzen u. s. w. und wünscht selbst die Fortsetzung derselben. Dabei wird er nur am Tage nach der Einspritzung im Bett gehalten, geht sonst frei umher und erhält die gewöhnliche Krankenkost. Auch objektiv ist nachweisbar, dass die Streptokokkenausscheidung im Harn wesentlich geringer geworden ist, ebenso die Ausscheidung von Cylindern und Leukocyten sich erheblich vermindert hat und der Albumengehalt, der früher beim Aufstehen bis 10 pm stieg, in den letzten Wochen zwischen 1 und 2 pm schwankt. Der weitere Verlauf bleibt abzuwarten.

Auch die Beobachtungen bei diesem Kranken sprechen gegen die specifische Natur der Anginastreptokokken des Gelenkrheumatismus, doch glaube ich, dass sie nicht nur nach dieser Seite hin von Werth sind. Bei unserer heutigen wenig erfolgreichen Therapie gegenüber der chronischen Nephritis, welche in vielen Fällen auch ätiologisch unklar ist, indem die Frage, ob die chronisch-infectiösen Formen auf Bakterientoxinen oder Bakterien beruhen, durchaus nicht geklärt ist, ist der vorliegende Fall beachtenswerth. Bei diesem halte ich es für wahrscheinlich, dass die Streptokokken im Nierengewebe selbst ihren Sitz haben und die chronische Entzündung unterhalten. Eine Beobachtung anderer

Fälle von chronisch-infectiöser Nephritis auf Bakterienausscheidungen im Harn wird möglicherweise unsere Anschauungen über die Aetiologie zu klären und vielleicht Fingerzeige für die Therapie zu geben im Stande sein.

Für eine Antistreptokokkenserumtherapie bei Fällen mit chronischer Streptokokkenausscheidung im Harn würden selbstverständlich vorgeschrittene Fälle mit ausgedehnten Oedemen, geringer Harnabsonderung u. s. w. nicht in Frage kommen, denn hier würde die Verwandlung des chronischen Processes in einen akuten ganz andere Gefahren befürchten lassen, als die akute Entzündung eines chronisch erkrankten Gelenkes. Anders steht jedoch die Frage, inwieweit in den Anfangsstadien der chronischen Nephritis mit Streptokokkenausscheidung im Harn eine Behandlung mit einem Antistreptokokkenserum von Nutzen sein kann.

Jedenfalls ist, da unsere heutige Therapie gegenüber der chronischen Nephritis so wenig wirksam ist, eine solche Behandlungsweise gerechtfertigt, wenn der über etwaige Gefahren belehrte Patient sich mit einer solchen Therapie einverstanden erklärt und der Allgemeinzustand desselben, der Harnbefund u. s. w., soweit dies beurtheilt werden kann, auf noch genügend vorhandenes normal functionirendes Nierenparenchym hinweisen.

Schlussbetrachtungen.

Meine Ausführungen, insoweit sie andere Streptokokkeninfectionen betreffen, haben nur den Zweck gehabt, zu zeigen, dass ein Antistreptokokkenserum, welches durch Einverleibung von Streptokokken rheumatischer Angina beim Thiere gewonnen ist, auch bei Streptokokkenerkrankungen nicht rheumatischer Natur locale Reactionen hervorrufen kann. Diese Beobachtungen dienen mir einmal dazu, dem etwaigen Einwand, ich hätte durch die Einwirkung des Serums auf den rheumatischen Process die specifische Natur der Streptokokken bewiesen, vorzubeugen, und andererseits sehe ich in meinen Erfahrungen, einen directen biologischen Beweis am Menschen für die Arteinheit der menschlichen Streptokokken, zum wenigsten denjenigen des Rachens und der oberen Luftwege.

Nach dieser Abschweifung von meinem eigentlichen Thema kehre ich zur Serumbehandlung des akuten Gelenkrheumatismus zurück.

Hier ist zunächst noch die Frage zu erörtern, ob und welche Nachtheile von der Serumbehandlung zu erwarten sind.

Zunächst bemerke ich, dass die Injection als solche in der Mehrzahl der Fälle keine Schmerzen bereitet. Abgesehen von etwas Hitzegefühl, welches die Kranken an der Injectionsstelle empfinden, bleibt diese oft völlig reactionslos, in manchen Fällen schwoll aber die Umgebung derselben stärker an. Auch trat mehrfach vorübergehend eine Schwellung der Leistendrüsen ein. Unter Anwendung hydropathischer Umschläge gingen diese Beschwerden rasch zurück, die Fortsetzung der Injectionen wurde dadurch nicht verhindert.



Dem Eintritt der Reactionen der erkrankten Gelenke, auch in chronischen Fällen, ging mehrfach ein Gefühl von Frost und Hitze voraus. Dann habe ich wiederholt die verschiedenartigsten Hauterscheinungen bei den Kranken gesehen, aber auffallender Weise meist erst dann, wenn die Gelenkaffectionen beseitigt waren und Puls und Temperatur zur Norm abfielen.

Hierbei wurde oft ein starker Schweissausbruch beobachtet. Auf der Höhe des Fiebers traten zuweilen Störungen des Allgemeinbefindens ein, Halsschmerzen, Kopfschmerzen u. s. w. Zu irgend welchen Bedenken gaben diese keinen Anlass. Nicht selten folgte kurz darauf ein schneller Uebergang in Genesung. Die bei etwa $\frac{1}{3}$—$\frac{1}{2}$ der Fälle gesehenen Hautausschläge bestanden theils in Erythemen, juckenden urticariaartigen Ausschlägen, theils traten in vereinzelten Fällen masern- und scharlachartige Exantheme auf. Vielfach umgaben die Erytheme die Injectionsstellen an beiden Oberschenkeln, doch begannen sie zuweilen auch im Gesicht zuerst aufzutreten und von da auf Hals, Brust und Bauch überzugehen, manchmal hatten sie auch ihren Sitz in der Nähe von vorher erkrankten Gelenken. Alle diese Hauterscheinungen verschwanden in 1—2 Tagen vollständig, zuweilen war das Hautjucken etwas belästigend.

Was die Frage der Ursache der Erytheme anbetrifft, so möchte ich sie nicht allein auf die Serumeinspritzungen zurückführen, sondern auch den unter Einfluss des Serums aufgelösten und durch die Haut ausgeschiedenen Bakterien u. s. w.-Stoffen zuschreiben.

Hierfür spricht mir die Thatsache, dass ich bei Einspritzung normalen Serums und auch in Fällen, welche z. B. bei Tachycardie mit unklarer Aetiologie versuchsweise Einspritzungen des Antistreptokokkenserums erhielten, aber nicht reagirten, das Auftreten solcher Erytheme nicht beobachten konnte. Da sich ferner diese Erytheme meist mit dem Abfall der Temperatur und des Pulses und dem Eintritt der Rekonvalescenz zeigten, ähnliches auch in rheumatischen nicht mit Serum behandelten Fällen beobachtet wird, so erscheint mir die oben ausgesprochene Annahme einer combinirten Wirkung von Serum und Bakterienstoffen wahrscheinlicher.

Was nun die Frage der Dosirung der Serumeinspritzungen anbetrifft, so habe ich oben bereits hervorgehoben, dass eine Methode der Prüfung seiner Schutzkraft noch nicht hat ausgearbeitet werden können. Ich bin daher so vorgegangen, dass ich an chronisch rheumatischen Fällen mit kleinen Dosen von 5—10 ccm seine Wirksamkeit geprüft habe.

Je nach dem Immunitätsgrade der einzelnen Thiere wurden verschiedene Mengen eingespritzt. Im Anfang habe ich für die Behandlung meiner Fälle 100—150 ccm, bei einzelnen sogar bis zu 200 ccm gebraucht, zur Zeit ist das Serum einzelner Thiere so wirksam, dass ich mit 50—75 ccm ausgekommen bin. Zuerst habe ich auch in der Meinung, den Rheumatismus coupiren zu können, grosse Mengen bis zu 50 ccm



(auch hier ohne jeden Nachtheil) auf einmal eingespritzt, jedoch mich davon überzeugen können, dass die Affectionen der einzelnen Organe, das Fieber u. s. w. nicht eher verschwinden, als bis der Organismus die eingedrungenen Erreger an allen Stellen durch locale Fluxion vernichtet hat. Ich verfahre daher zur Zeit so, dass ich von stark wirkenden Immunseren als Einzeldosis 5—10 ccm gebe. Der acute Gelenkrheumatismus nimmt auf diese Art einen völlig natürlichen Verlauf, auch wirkt der Organismus bei dem Heilungsvorgang selbstthätig mit. Mit Unterstützung der ihm durch das Serum zugeführten Schutzstoffe vernichtet er die in einzelnen Gelenken sitzenden Erreger durch active Hyperämie, nimmt nun von hier antibakterielle Stoffe in die allgemeine Circulation mit hinüber und steigert dadurch die bakterientödtende Wirkung seines Blutes. Wir haben so einen gemischten Vorgang der passiven und activen Immunisirung des Organismus. Dies Verfahren, zu welchem ich im Verlaufe meiner Beobachtungen gekommen bin, giebt den Vortheil einer kleineren Dosirung des Serums, so dass, wie schon gesagt, 50 bis 75 ccm der stärkeren Immunseren für acute Fälle ausreichen. Ich empfehle, zunächst täglich 5—10 ccm zu injiciren und je nach dem rascheren oder langsameren Verlauf damit fortzufahren, eventuell bei hohen Fieberbewegungen einen Tag auszusetzen u. s. w. Ein absolutes Schema lässt sich bei einer so proteusartigen Erkrankung, wie der acute Gelenkrheumatismus dies ist, nicht geben. Doch mache ich nochmals darauf aufmerksam, dass bei der Serumbehandlung nicht etwa ein rasches Unterdrücken des Processes zu erwarten ist, sondern der Organismus unter ihrem Einfluss nur eine Verstärkung seines natürlichen Heilbestrebens, die Erreger in ihren Depots zu vernichten, erfährt. Dies gelingt ihm unter Umständen nicht durch einmalige locale Fluxion, sondern erst bei Wiederholung derselben.

Auch habe ich schon oben betont, dass, so lange als Temperatur und Puls des Kranken nicht zur Norm zurückgekehrt sind, als besonders die Abendtemperatur noch über 37° C. steigt, der Krankheitsprocess nicht als erloschen betrachtet werden darf. Auch treten in dieser Zeit, ähnlich wie wir dies z. B. bei der Influenza sehen, zuweilen leichte Neuralgieen auf, und in einem Falle habe ich beobachten können, dass die Affection eines schwer erkrankten Schultergelenks zwar bald zurückging, jedoch eine Lähmung mehrerer Muskeln des Schultergürtels zurückblieb[1]).

Ich bin mir bewusst, dass diese Ausführungen geeignet sind, Misstrauen in die Wirksamkeit der Serumbehandlung zu setzen, und erwarte auch nicht, dass meine durch Beobachtung zahlreicher acuter und chronischer Fälle, sowie das Studium älterer Anschauungen gewonnene

1) Die Lähmung besserte sich bei elektrischer Behandlung bald, jedoch ist die volle Gebrauchsfähigkeit des betreffenden Armes zur Zeit noch nicht erreicht.



theoretische Auffassung über die Verlaufseigenthümlichkeiten des acuten Gelenkrheumatismus sofort allgemeinen Anklang finden wird. Ich empfehle daher demjenigen, der acute Fälle zu behandeln Bedenken hat, die Nachprüfung meiner Methode an einem chronisch gewordenen Fall, der natürlich nicht schon jahrelang besteht, sondern am besten aus einem vor 4—6 Wochen entstandenen acuten Gelenkrheumatismus hervorgegangen ist, zu beginnen. Ich hoffe, dass die Beobachtung eines solchen Falles dann auch das Vertrauen für die Anwendung des Serums in acuten Fällen geben wird.

Bei der Behandlung meiner Fälle habe ich im Allgemeinen noch durch eine bakteriologische Untersuchung mir wenigstens wahrscheinlich gemacht, dass Streptokokkengelenkrheumatismus vorliegt. Ich habe vom Tonsillenschleim ein Deckglaspräparat angefertigt und mich dann überzeugen können, dass Diplokokken und Streptokokken in grosser Menge auf den Tonsillen akuter und chronischer Rheumatiker vegetiren. Auch ergab der Ausstrich des Tonsillenschleims auf eine Ascitesagarplatte in ca. 16—20 Stunden das Vorhandensein zahlreicher, üppig wachsender Streptokokkencolonieen oft in Reincultur. Auch dieser Befund ist nur eine quantitative, aber sehr beträchtliche Steigerung des Befundes auf normalen Tonsillen.

Ich halte, wie bereits oben gesagt, es theoretisch für möglich, dass auch andere Bakterien als Streptokokken die Erscheinungen der Polyarthritis rheumatica hervorrufen können, und empfehle da, wo es leicht durchführbar ist, die angegebene bakteriologische Untersuchung. Andererseits ist die nach meinen Erfahrungen unschädliche Einspritzung von 5—10 ccm des Serums, zumal bei mehr chronischen Fällen, die beste und einfachste Probe auf das Exempel.

Bevor ich schliesse, möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass ich in einigen Fällen von Gelenkrheumatismus theoretische Bedenken bei Anwendung der Serumbehandlung haben würde. Dies würden einmal Fälle von Hyperpyrexie sein. Die Entstehung der excessiven Temperaturen steht möglicher Weise in Zusammenhang mit rascher Auflösung von Bakteriengiften und würde die Anwendung des Serums durch etwaige Steigerung dieses Vorganges den Organismus, theoretisch gedacht, schädigen können. Soweit meine bisherigen Beobachtungen an schweren Fällen, welche zwar nicht hyperpyretisch waren, aber doch 8 Tage und mehr zwischen 39 und 40° C., ja bis 40,5° C. fieberten, reichen, habe ich den Eindruck gehabt, dass die Serumbehandlung auch gleichzeitig antitoxisch wirkt.

Jedenfalls würde ich die Behandlung eines hyperpyretischen Falles zunächst mit kleinen Dosen von 5—10 ccm beginnen, von der ersten Einwirkung die weitere Anwendung abhängig machen, und selbstverständlich Hydrotherapie, Darmeingiessungen u. s. w. damit combiniren.

Schliesslich würde auch der Nachweis grösserer pleuritischer Exsudate und besonders pericardialer Exsudate zur Vorsicht mahnen, indem eine etwaige zu excessive Steigerung der localen Entzündung die Athmung und Herzthätigkeit nachtheilig beeinflussen könnte. Auch hier würde ich mit kleinen Dosen von 5—10 ccm die Behandlung beginnen, grössere Pleuraexsudate durch Punction entleeren und die Herzthätigkeit durch die üblichen Mittel, wie Coffeïn, Campher u. s. w. zu heben versuchen. Abgesehen von diesen theoretischen Bedenken bei pericardialem Exsudat geben nach meinen Erfahrungen Herzgeräusche, Arythmie des Pulses u. s. w. durchaus keine Contraindication gegen die Anwendung der Serumbehandlung.

Ich habe im Vorstehenden meine Erfahrungen mit der von mir eingeleiteten Serumbehandlung des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus mitgetheilt und glaube gezeigt zu haben, dass die Behandlung bei akuten Fällen den Gelenkrheumatismus nicht coupirt, aber seinen natürlichen Heilungsverlauf wirksam unterstützt. Sie scheint nach meinen bisherigen Erfahrungen die bei der Salicylbehandlung so oft gesehenen Recidive zu vermeiden, zum mindestens verspricht sie, solche zur Ausnahme zu machen und sie scheint auch die Heilung der Endocarditis zu begünstigen.

Inwieweit Neuerkrankungen besser als bei der Salicylbehandlung auf längere Zeit vermieden werden können und auch die spätere Entwickelung von Herzfehlern besser verhütet werden kann, vermag ich bei der auf 4—6 Wochen sich erstreckenden Beobachtung der Kranken nach ihrer Heilung noch nicht zu sagen.

Jedenfalls sind meine bisher erzielten Erfolge, unter welchen ich besonders diejenigen längere Zeit nach anderen Methoden vergeblich behandelten Fälle hervorhebe, immerhin so ermuthigende, dass ich mich berechtigt geglaubt habe, über meine Behandlungsmethode zu berichten und dieselbe der Nachprüfung zu empfehlen, indem ich nochmals betone, dass ich durchaus keine Panacee gefunden zu haben glaube, sondern mir der Grenzen der Leistungsfähigkeit der Serumbehandlung und der Nothwendigkeit ihrer vorsichtigen Dosirung unter gewissen dem denkenden Arzt selbstverständlichen Bedingungen des Einzelfalles wohl bewusst bin.

Nachtrag.

Ich lasse hier noch die Krankengeschichten einiger Fälle von chronischem Gelenkrheumatismus folgen.

Von diesen habe ich den ersten selbst beobachtet, die beiden letzteren sind mit Genehmigung von Herrn Geheimrath v. Leyden auf der I. medicinischen Klinik durch Herrn Oberarzt Dr. Blumenthal mit meinem Serum behandelt worden.



Herr Dr. Blumenthal war so liebenswürdig, mir die auf seiner Station abgefassten Krankengeschichten zur Veröffentlichung zur Verfügung zu stellen.

1. Fall von chronischem Gelenkrheumatismus (III. medicinische Klinik).

24jährige Arbeiterfrau, hat im Alter von 8 Jahren Diphtherie gehabt und war als junges Mädchen bleichsüchtig. Im Uebrigen will sie viel an Halsschmerzen gelitten haben.

Im August 1901 bekam sie heftige Schmerzen in beiden Fussgelenken, sie verrichtete ihre häusliche Arbeit weiter, doch schwollen die Fussgelenke namentlich Abends stark an. Sie pinselte die Füsse mit Jodtinctur, ohne dass Besserung eintrat. Einige Zeit darauf erwachte sie Nachts mit starken Schmerzen im linken Schultergelenk, so dass sie den Arm nicht erheben konnte. Zuerst mit Einreibungen, später auf ärztliche Anordnung mit lokalen Einpinselungen, Antipyrin u. s. w., dann im Krankenhause zehn Tage lang mit Salicyl ohne Erfolg behandelt, wendete sie nun zu Hause alle möglichen Mittel zur Einreibung, Bäder u. s. w. an. Gleichwohl wurde ihr Leiden nicht nur nicht besser, sondern es erkrankten allmälig noch weitere Gelenke.

Die Kranke, welche seit August 1901 dauernd an Gelenkschmerzen u.s.w. litt, suchte, da ihr Zustand immer unerträglicher wurde, am 13. Juni 1902 die Charité auf.

Bei der Aufnahme bot sie folgenden Untersuchungsbefund:

Ziemlich grosse etwas anämische Frau von gracilem Knochenbau, schlaffer Muskulatur und dürftigem Fettpolster. Gewicht 95 Pfund. Temperatur nicht erhöht, Puls regelmässig, etwa 80 in der Minute. Thorax etwas flach gebaut, Intercostalräume weit. In der linken Spitze ist der Klopfschall wenig verkürzt, desgleichen vorn links bis zur 3. Rippe. Das Inspirium ist über der linken Spitze etwas rauh und von einzelnen knackenden Geräuschen begleitet, unter dem Schlüsselbein ist es sakkadirt. Sonst bieten die Lungen, abgesehen von geringem Tiefstand der hinteren unteren Lungengrenzen (XI. bis XII. Brustwirbel), regelrechten Befund. Der spärliche, schleimig-eiterige Auswurf enthält keine T. B.

Die Untersuchung des Rachens ergiebt leichte Hyperaemie der vorderen Gaumenbögen und Atrophie der Tonsillen.

Herzbefund: Spitzenstoss im V. J. C. R. etwas innerhalb der Medioclavicularlinie. Obere Grenze der Herzdämpfung: oberer Rand der 4. Rippe. Rechte Grenze der Herzdämpfung: linker Sternalrand. Der I. Ton an der Spitze ist etwas dumpf, der II. Pulmonalton etwas accentuirt und klappend.

Gelenke: Beide Fussgelenke nicht geschwollen, Bewegungen frei, jedoch etwas schmerzhaft, Druck auf die Knöchelgegend verursacht Schmerz.

Kniegelenke: Linkes Kniegelenk im oberen Recessus etwas geschwollen, nur unter starken Schmerzen ist völlige Flexion möglich. Rechtes Kniegelenk nicht geschwollen, aber schmerzhaft bei Bewegungen.

Hüftgelenke: Rechtes frei, linkes bei stärkeren Bewegungen etwas schmerzempfindlich.

Schultergelenke: Rechtes Schultergelenk aktiv und passiv ohne erhebliche Schmerzen beweglich, etwas druckempfindlich. Im linken Schultergelenk kann der Arm aktiv nur bis zur Schulterhöhe erhoben werden, passiv sind alle Bewegungen ausführbar, jedoch schmerzhaft. Das linke Schultergelenk ist druckempfindlich.

Ellenbogengelenke: Linkes Ellenbogengelenk nicht geschwollen, zu beiden Seiten des Olecranons mässig druckempfindlich, Bewegungen frei. Im rechten Ellenbogengelenk ist die Beugung frei, jedoch schmerzhaft, die Streckung nur bis zum



Winkel von etwa 150° möglich, die Pronation ist frei, die Supination ist nur soweit ausführbar, dass beide Unterarmknochen in einer zur Erde senkrechten Ebene übereinander stehen.

Handgelenke: Rechtes Handgelenk verdickt, auf Druck schmerzhaft, aktiv und passiv unbeweglich. Linkes Handgelenk ebenfalls verdickt und schmerzhaft, nur passiv etwas beweglich.

Fingergelenke: Rechts: Metacarpophalangealgelenk des 3. Fingers verdickt, schmerzhaft, geringe Bewegungshemmung. Die proximalen Interphalangealgelenke des 2., 3. und 4. Fingers verdickt, schmerzhaft, jedoch in der Bewegung wenig behindert. — Links: Metacarpophalangealgelenk des 3. Fingers verdickt und schmerzhaft, die proximalen Interphalangealgelenke des 3., 4. und 5. Fingers verdickt, schmerzhaft, jedoch wenig in der Bewegung behindert.

Rippenknorpel: Die Sternalansätze beider 2. Rippen verdickt und auf Druck schmerzhaft.

Die übrigen Organe bieten nichts Besonderes, der Urin ist frei von Albumen, auch ist solches im Verlaufe der Serumbehandlung nicht nachweisbar.

Am 18. Juni 1902, 10 Uhr Vormittags. Injektion von 6 ccm A. S. in den linken Oberschenkel. Am Nachmittag bestehen Klagen über Schmerzen im linken Knie- und Hüftgelenk, sowie über Gefühl von Schwere im ganzen linken Bein.

Am 19. Juni. In der Nacht schlechter Schlaf. Patient klagt über Schmerzen im linken Fuss-, Knie- und Hüftgelenk. Das linke Fuss- und Kniegelenk fühlen sich heiss an und sind stärker druckempfindlich. Bewegungen im linken Schulter- und Ellenbogengelenk giebt Patientin an, freier ausführen zu können. Das linke Handgelenk ist sehr heiss, wenig schmerzhaft, ferner sind die oben bezeichneten kleinen Fingergelenke der linken Hand heiss und schmerzhaft. Es besteht linksseitiger Kopfschmerz. — Die Rachenschleimhaut zeigt stärkere Hyperaemie.

11 Uhr Vormittags. Injektion von 6 ccm A. S. in den rechten Oberschenkel.

Am Nachmittag schwitzt Patientin stark und klagt über lebhafte Schmerzen zwischen den Schultern, ferner im rechten Hand- und Ellenbogengelenk.

Die Gelenke des linken Beines sind schmerzfrei.

20. Juni. In der Nacht wenig Schlaf. Pat. klagt über starke Kopfschmerzen, ist sonst schmerzfrei. Sämmtliche Gelenke der unteren Extremitäten sind frei beweglich, beide Arme können in den Schultergelenken frei erhoben werden. Im rechten Ellenbogengelenk kann der Unterarm vollständig gestreckt und gebeugt werden, und auch die Supination ist fast völlig möglich.

Das linke Handgelenk ist abgeschwollen und frei beweglich, auch die Schwellung des rechten Handgelenkes ist etwas geringer und es sind aktiv geringe Beuge- und Streckbewegungen möglich.

Auch die oben bezeichneten Fingergelenke beider Hände sind gut beweglich, wenn auch noch leicht geschwollen.

11 Uhr Vormittags. Injektion von 5 ccm A. S. in den linken Oberschenkel.

Am Nachmittag werden Schmerzen in den Gelenken nicht mehr angegeben, die Kopfschmerzen sind wesentlich geringer.

Die Rachenorgane sind stark hyperaemisch. Es besteht geringer zäher etwas blutig tingirter Auswurf, in demselben sind reichlich Diplokokken und Streptokokken, keine T. B. nachweisbar. Ueber der linken Lungenspitze und unterhalb des linken Schlüsselbeins sind giemende Geräusche hörbar.

Patient erhält dann am 21. und 22. Juni nochmals je 5 ccm A. S.

Dabei treten keine weiteren Schmerzen auf, die Kopfschmerzen verschwinden auch, die Beweglichkeit des rechten Handgelenkes wird besser. Die erkrankten Fingergelenke sind sämmtlich frei beweglich.



Die Serumbehandlung, während welcher Pat. vom 18. bis 20. Juni Temperatur zwischen 38 und 39 ° C., vom 21. bis 23. Juni zwischen 37 ° C. und 38,3 ° C. gehabt hat, wird nun ausgesetzt.

Patientin, welche am 25. Juni 1902 aufsteht und ohne Beschwerden gehen kann, erhält noch einige Vollbäder, lokale Handbäder, ferner wird das rechte Handgelenk massirt.

Am 26. Juni tritt stärkeres Jucken der Haut auf, es bilden sich besonders in der Umgebung fast sämmtlicher grösserer Gelenke und besonders an den Unterschenkeln urticariaähnliche Quaddeln, welche später sich in bläulichrothe, auf Druck nicht schwindende, vielfach konfluirende Flecken verwandeln. Die ganzen Erscheinungen auf der Haut entsprechen etwa dem Bilde einer purpura rheumatica. Patientin fühlt sich dabei völlig wohl, hat kein Fieber und ist ausser Bett.

Die Flecke beginnen am 28. Juni abzublassen und verschwinden in kurzer Zeit.

5. Juli 1902. Patientin wird, um in ihren Haushalt zurückzukehren, entlassen.

Befund bei der Entlassung. Rechtes Handgelenk an der Volarseite noch etwas verdickt, im Uebrigen sind aktiv Exkursionen im Bereiche eines Winkels von 40 ° möglich. Die Interphalangealgelenke des 3. bis 5. Fingers links noch wenig verdickt, aber frei beweglich.

Alle übrigen Gelenke sind schmerzfrei, nicht mehr geschwollen und frei beweglich.

Die Rachenorgane zeigen eine geringe Hyperaemie, die Herztöne sind rein.

Ueber der linken Lungenspitze besteht noch leichte Dämpfung, auch sind hier vereinzelte Rasselgeräusche hörbar.

II. Fall von chronischem Gelenkrheumatismus (behandelt auf der I. medicin. Klinik der Charité von Herrn Oberarzt Dr. Blumenthal).

27jähriges Mädchen, hat als Kind englische Krankheit gehabt, später 1899 und 1900 Gelenkrheumatismus, wegen dessen sie mit Salicyl behandelt wurde.

Anfang October 1901 bekam Patientin zum dritten Mal Gelenkrheumatismus. Zuerst 4 Wochen vom Kassenarzt behandelt, liess sie sich dann in die Charité aufnehmen.

Sie wurde auf der I. medicinischen Klinik mit den verschiedensten innerlichen Mitteln, ferner mit Hydrotherapie u. s. w. behandelt. Dabei trat vorübergehend geringere Besserung auf, doch war Patientin schliesslich dauernd an das Bett gefesselt, musste, wenn sie das Bett für kurze Zeit verlassen wollte, von zwei Wärterinnen gestützt werden.

Die Erfolglosigkeit der Behandlung veranlasste die Beantragung der Zuweisung der Kranken an ein Siechenhaus.

Am 30. Mai 1902 wurde die Serumbehandlung bei ihr eingeleitet.

Gracil gebaute Kranke von mässigem Ernährungszustande und blasser Gesichtsfarbe.

Die Untersuchung der inneren Organe ergiebt nichts Bemerkenswerthes.

Befund an den Gelenken: Beide Fussgelenke verdickt, besonders in der Umgebung der Knöchel, ziemlich gut beweglich, aber nur mit Gefühl von Spannung.

Linkes Kniegelenk im oberen Recessus stark geschwollen, beweglich, aber nur unter starken Schmerzen.

Rechtes Kniegelenk nicht verdickt, schmerzhaft bei Bewegungen.

Das rechte Handgelenk ist stark verdickt. Auf der Dorsalseite nimmt eine teigige Schwellung den ganzen Handrücken bis zu den Metacarpophalangealgelenken ein. Es fehlt jede Beweglichkeit.

Verdickt und nur mit Schmerzen beweglich sind ferner die Metacarpophalangeal-



gelenke des II. bis V. Fingers und die proximalen Interphalangealgelenke des II. bis IV. Fingers der rechten Hand.

Linkes Handgelenk völlig unbeweglich und besonders auf der Dorsalseite geschwollen.

Verdickt und schwer beweglich sind die proximalen Interphalangealgelenke des II. bis IV. Fingers der linken Hand.

Patientin klagt, dass sie Nachts viel Schmerzen in den kranken Gelenken habe. Gehen ist nur mit Unterstützung von zwei Wärterinnen möglich.

Am 30. Mai 1902 werden 10 ccm Aronson'sches Serum injicirt. Darnach tritt keine Temperatursteigerung und auch sonst keine Aenderung im Befinden der Pat. im Verlauf von 3 Tagen auf.

Am 2. Juni erfolgt bei einer Morgentemperatur von 36,5 die Injektion von 8 ccm Serum Menzer. Die Temperatur erhebt sich am Nachmittag auf 37,5 ° C.

In der Nacht zum 3. Juni will Patientin Frost und besonders stärkeres Hitzegefühl im linken Knie verspürt haben. Am 3. Juni früh war stärkere Hyperaemie der Rachenschleimhaut bemerkbar.

Die weiter fortgesetzte Serumbehandlung, im Verlauf welcher noch 55 ccm Serum Menzer eingeführt werden, ergiebt unter Fieberbewegungen bis 39 ° C. Reaktionen von Seiten der verschiedenen kranken Gelenke, Klagen über Hals- und Kopfschmerzen, Auftreten starker Schweisse, nachfolgendes Exanthem u. s. w.

Am 28. Juni ist Patientin in der Lage, Gehversuche zu machen, dabei werden noch leichte Schmerzen in den Kniegelenken empfunden.

Der Befund der Gelenke ergiebt an diesem Tage: Beide Fussgelenke noch wenig verdickt, frei beweglich und schmerzfrei.

Linkes Kniegelenk im oberen Recessus noch wenig geschwollen, nur beim Gehen etwas schmerzhaft. Rechtes Kniegelenk beim Gehen leicht schmerzhaft.

Rechtes Handgelenk leicht verdickt, aktiv in geringem Grade beweglich. Handrücken abgeschwollen. Linkes Handgelenk abgeschwollen, aktiv etwas beweglich. Die vorbezeichneten kleinen Fingergelenke sind sämmtlich noch etwas verdickt, doch ohne Schmerzen beweglich.

Die Patientin wird auf die III. medicinische Klinik verlegt.

Sie macht zunächst Uebungen im Gehstuhl, dann an Stöcken u. s. w.

Am 5. Juli ist sie in der Lage, sich ohne Unterstützung, ohne Stöcke im Zimmer zu bewegen. Die Kranke bedarf natürlich noch weiterer Behandlung, guter Pflege, Kräftigung der Muskulatur u. s. w.

III. Fall von chronischem Gelenkrheumatismus (behandelt auf der I. medicinischen Klinik der Charité von Herrn Oberarzt Dr. Blumenthal).

32jährige Arbeiterin, hat als Kind englische Krankheit gehabt und will sonst gesund gewesen sein.

Im April 1888 bekam Pat. nach einer Erkältung Schmerzen in den Fuss- und Kniegelenken. Bald darauf schwollen die Gelenke der oberen und unteren Extremitäten an. Pat. konnte nur noch leichte Arbeit verrichten, die Gelenke waren nicht völlig gebrauchsfähig.

Mitte Februar 1902 verschlimmerte sich der Zustand der Gelenke wieder. Pat. wurde anfangs vom Kassenarzt, dann im April 1902 im Hedwigskrankenhaus mit Schwitzen, Tropfen und Pulvern erfolglos behandelt und suchte dann die Charité auf. Hier erhielt sie 3 Wochen lang anfangs Aspirin 0,5 3mal täglich, dann Einwicklungen der kranken Gelenke, Einreibungen mit Ungt. ichthyol. und 6mal täglich Natr. salicylic. 1,0. Es erfolgte keine Besserung, so dass die Pat. selbst die Serumbehandlung wünschte.



Pat. ist von kleiner Natur, gutem Ernährungszustande und mässig guter Musculatur. Die Untersuchung des Herzens und der inneren Organe ergiebt nichts Besonderes.

Befund an den Gelenken: Beide Fussgelenke besonders an den äusseren Knöcheln geschwollen, Bewegungen sind wenig behindert, aber sehr schmerzhaft. Beide Kniegelenke geschwollen. Die Kapsel der Gelenke ist stark verdickt und zwar besonders unterhalb der Patella, sowie in der Kniebeuge. Bei Bewegungen, die nicht behindert sind, treten starkes Krachen, sowie lebhafte Schmerzen ein.

Schultergelenke: Beide schmerzhaft, desgleichen die Schultermusculatur. Die Arme können nur bis zur Schulterhöhe erhoben werden.

Beide Ellenbogengelenke verdickt. Streckung nur bis zum Winkel von 150° möglich, Beugung frei.

Handgelenke: Beide stark verdickt, besonders auf der Dorsalseite; Bewegungen kaum behindert, aber schmerzhaft.

Fingergelenke: Die Metacarpophalangealgelenke des I. bis V. Fingers sind beiderseits verdickt und bei Bewegungen etwas schmerzhaft, desgl. die proximalen Interphalangealgelenke des II. bis V. Fingers beiderseits. Die Finger können nicht in die Hand eingeschlagen werden.

Pat. ist nicht völlig bettlägerig, sie kann, allerdings nur mühsam, sich im Zimmer etwas bewegen.

Am 29. Mai erhielt Pat. eine Injection von 10 ccm Aronson'schen Serums. Es erfolgte hierauf in $2^1/_2$ Stunden ein Anstieg der Temperatur von 37,0 bis auf 37,4° C., sonst trat keine Aenderung im Befinden der Pat. und im Zustande der Gelenke bis einschliesslich den 1. Juni ein. Die Temperatur blieb normal.

Am 2. Juni erfolgte die Injection von 8 ccm Antistreptokokkenserum Menzer. Auch diese erzeugte am ersten Tage keine Steigerung der Temperatur, doch wurden starke Schmerzen in den Gelenken des linken Armes angegeben. Besonders das Ellenbogengelenk schwoll stärker an. Am nächsten und übernächsten Tage hob sich die Temperatur, so dass sie am 4. Juni über 37,6° C. stieg und am Morgen des 5. Juni 37,7° C. betrug.

Die nun fortgesetzte Behandlung, während welcher noch 28 ccm Antistreptokokkenserum Menzer injicirt wurden, bewirkte unter anfänglichen starken Fieberbewegungen bis 40,1° C., später nur bis 38,5° C., das Auftreten von Hitzegefühl und Schmerzen in den verschiedenen erkrankten Gelenken. Im Verlauf der Serumbehandlung kehrte die Temperatur zur Norm zurück. Die Behandlung wurde beendet, als am 19. Juni auf 5 ccm Serum eine Reaction nicht mehr erfolgte.

Befund der Gelenke nach der Behandlung: Beide Fussgelenke mässig verdickt, ohne Schmerzen beweglich. Beide Kniegelenke noch wenig verdickt, bei Bewegungen, die wenig schmerzhaft sind, ist noch etwas Krachen fühlbar.

In beiden Schultergelenken können die Arme völlig erhoben werden, in der linken Schulter besteht noch etwas Schmerzhaftigkeit.

Beide Ellenbogengelenke etwas abgeschwollen, nicht schmerzhaft. Streckung wie vorher nur bis zum Winkel von 150° möglich.

Beide Handgelenke abgeschwollen und ohne Schmerzen beweglich, auch die Fingergelenke sind sämmtlich erheblich abgeschwollen. Die Finger können in die Hände völlig eingeschlagen werden.

Pat. steht in den nächsten Tagen auf und ist im Stande, mit geringen Schmerzen in beiden Kniegelenken im Zimmer, auf den Fluren und Treppen der Charité und im Garten herumzulaufen. Sie wird zur Nachbehandlung auf das hydrotherapeutische Institut am 27. Juni verlegt.

Die oben beschriebenen Fälle zeigen wohl, dass auch bei recht verzweifelten chronischen Rheumatismen durch die Serumbehandlung noch



günstige Erfolge erzielt werden, doch möchte ich hier wieder betonen, dass ich mit diesen Krankengeschichten nur den zwingenden Beweis für die Wirksamkeit der Behandlung zu erbringen beabsichtige. Die Erfolge in Bezug auf die Herstellung der normalen Function der Gelenke müssen selbstverständlich in acuten Fällen die besten sein. Auch will ich nicht versäumen, darauf hinzuweisen, dass die Behandlung chronischer Fälle eine gewisse Regenerationsfähigkeit des betreffenden Organismus zur Voraussetzung hat. Es sind Reactionen zu erwarten, die an den Körper Anforderungen stellen; so tritt auch in den Fällen, in welchen chronischer Catarrh der Bronchien besteht, im Anfang Zunahme der catarrhalischen Erscheinungen ein, ferner haben die Behandelten während der Zeit oft geringeren Appetit und nehmen etwas an Gewicht ab. Ich würde daher niemals einen älteren chronischen Rheumatiker, der gleichzeitig an Arteriosklerose, chronischer Bronchitis mit Emphysem oder an Myocarditis leidet, für geeignet für diese Therapie erachten. Doch habe ich noch bei einer 60jähr. Frau, die seit 7 Jahren an chronischem Gelenkrheumatismus leidet, nach den verschiedensten Methoden behandelt worden und auch in den verschiedensten Bädern gewesen ist, in etwa 5 Wochen erreicht, dass sie sich ohne Hülfe im Zimmer bewegen und besonders auch Nachts ohne Schmerzen schlafen kann. Freilich war die Beschaffenheit der inneren Organe, besonders auch der Blutgefässe, noch eine solche, dass ich die Behandlung anzuwenden mich entschliessen konnte. Eine vorsichtige Auswahl der Fälle ist ja für jeden denkenden Arzt selbstverständlich, doch halte ich es für meine Pflicht, dies ausdrücklich zu bemerken, damit nicht ein etwaiger, durch kritikloses Vorgehen verursachter Misserfolg der Methode zugeschrieben wird. —

Dann bin ich genöthigt, nochmals eine schon oben erörterte Frage zu berühren; es ist dies das von Aronson aufgestellte Princip, dass nur ein im Thierexperiment wirksam befundenes Antistreptokokkenserum angewendet werden dürfe. Da er diese Forderung bei Gelegenheit seines Vortrages in der medicinischen Gesellschaft am 16. Juli d. J. wiederholt hat, muss ich nochmals dazu Stellung nehmen.

Für das Diphtherieantitoxin ist die Verhütung des Todes des Versuchsthieres als Prüfung massgebend, und Aronson baut auf einem ähnlichen Princip die Bemessung der Schutzkraft seines Serums auf. Da er die vom Menschen gezüchteten Streptokokken durch Thierpassagen in ihrer Virulenz steigert, so ist er in der Lage, die tödtliche Dosis für das Thier (Maus) festzulegen. Das Tavel'sche Serum und das meinige beruhen jedoch auf dem Princip, dass Thierpassagen vermieden werden. Nun habe ich bereits oben betont, dass die bei Rheumatikern gefundenen Tonsillenstreptokokken die Versuchsthiere selbst in grossen Dosen nicht in wenigen Tagen tödten.



Demnach ist ohne Weiteres einzusehen, dass ich den Tod des Versuchsthieres nicht zur Prüfung der Wirksamkeit meines Serums verwerthen kann. Andererseits kann ich nicht erwarten, dass ein mit einem schwach thierpathogenen Streptococcus hergestelltes Immunserum gegen stark thierpathogene, z. B. aus phlegmonösen Processen gezüchtete Streptokokken schützt, und aus dem ganzen Princip meines Immunisirungsverfahrens geht schliesslich klar hervor, dass das Serum auch nicht im Stande sein kann, gegen Streptokokken rheumatischer Herkunft zu schützen, die ich durch Thierpassagen stark thierpathogen mache und dadurch in ihrer ursprünglichen Beschaffenheit vollkommen verändere.

Es steht mir daher wohl das Recht zu, für mein Antistreptokokkenserum eine eigene Prüfungsmethode auszuarbeiten, wie Aronson dies für das seinige gethan hat.

Aronson ist zuerst im Jahre 1896 mit Mittheilungen über ein Antistreptokokkenserum herausgetreten, nachdem er sich $1^1/_2$ Jahre lang mit der Herstellung eines solchen beschäftigt hatte. Damals schrieb er in der Berl. klinischen Wochenschr. 1896: „Die Prüfung des Antistreptokokkenserums ist eine heikle Sache, weil wir über ein constant wirkendes Testgift oder eine dementsprechende Cultur nicht verfügen“, und: „Die Werthbestimmung des Antistreptokokkenserums ist daher sehr unsicher und nicht im Entferntesten an Genauigkeit mit der Dank der Ehrlich'schen Methode so exacten Diphtherieantitoxinbestimmung zu vergleichen“. Gleichwohl hat Aronson eine Anwendung seines damaligen Serums beim Menschen herbeigeführt und hat 1896 von „durchaus ermuthigenden Resultaten“ in zwei Kinderkliniken (Baginsky und Bokai) gesprochen; allerdings macht er dabei vorsichtiger Weise den Zusatz: „so lange ein wirksames Serum verwandt wurde“.

Die Unwirksamkeit dieses Serums hat Petruschky (Zeitschr. für Hygiene, Bd. XXIII, 1896) bei Erysipelimpfungen am Menschen zweifellos nachgewiesen, jedoch bemerkt er, dass er nur eine längere Zeit aufbewahrte, also nach Aronson's eigener Angabe minderwerthige Probe erhalten habe.

Aronson hat dann die Versuche, ein wirksames Antistreptokokkenserum zu gewinnen, fortgesetzt und kündigte eine allem Anschein nach bald zu erwartende Mittheilung am 14. V. 1902 in der Berl. medicin. Gesellschaft an. Auffallend musste jedoch sein, dass Baginsky, der über die Wirksamkeit des neueren Aronson'schen Serums beim Menschen Erfahrungen gesammelt hatte, folgende Aeusserung machte:

„Man bekommt bei Anwendung von etwas reichlichen Mengen des Serums gewisse, wie Herr Menzer dies benennt, „Reactionen“, die ich freilich glaube besser mit dem Titel Krankheitserscheinungen benennen zu dürfen, welche zu schweren Besorgnissen Anlass zu geben vermögen. Ich habe 4 Fälle dieser Art beobachtet, von denen ich wohl behaupten



darf, dass ich froh war, die Kranken lebend aus den „Reactionen“ wieder herausbekommen zu haben. — Dies also mit einem im Thierversuch vorher erprobten Serum.“

Dies ist wohl die beste Kritik für alle Diejenigen, welche die Heilung menschlicher Infectionskrankkeiten am Thier zu studiren versuchen.

Am 16. Juli, 2 Monate später, brachte Aronson seinen angekündigten Vortrag, welcher im Wesentlichen sich auf Heilungen von Mäusen bezog, jedoch nach der therapeufischen Seite bei Menschen die Hoffnung zum Ausdruck brachte, dass das allerneueste, bei Thieren sehr wirksame Serum wohl auch bei der Therapie menschlicher Streptokokkeninfectionen etwas leisten würde. Die bisherigen anscheinend zweifelhaften klinischen Erfahrungen wurden wieder auf zu geringe Wirkung des neueren Serums zurückgeführt.

Ich will noch hier hervorheben, dass in den zwei Fällen von chronischem Rheumatismus, welche auf der I. medicinischen Klinik nach meiner Methode behandelt worden sind, Aronson'sches Serum vorher eingespritzt worden ist. In beiden Fällen ist die Reaction nicht diejenige gewesen, welche ich nachher durch die ungefähr gleiche Dosis meines Serums erzielt habe. Da nach den neuesten Angaben Aronson's sein Serum Thiere gegen alle Streptokokken schützt, bleibt die klinische Beobachtung am Menschen auffallend, doch ist immerhin möglich, dass das betreffende Serum nicht das „Neueste“ gewesen ist.

In der oben erwähnten Sitzung der Berliner medicin. Gesellschaft vom 16. VII. 1902 nahm auch Wassermann Stellung zu der Frage der Antistreptokokkenserumbehandlung. Er berichtete, dass Aronson's Serum im Thierversuch sich als das bisher wirksamste erwiesen habe, weit wirksamer auch als das Tavel'sche.

Ich habe schon betont, dass Tavel gar nicht den Anspruch gemacht hat, Mäuse zu heilen, dafür hat er aber über eine grosse Zahl von Heilungen am Menschen berichtet, und es wäre Wassermann's Aufgabe gewesen, zunächst hierzu Stellung zu nehmen. Weit mehr als die Frage der Thierheilungen interessirt die fundamentale Entscheidung, ob die Immunisirung grösserer Thiere mit Streptokokken, welche durch Thierpassage hoch thierpathogen geworden sind, das richtige Verfahren ist oder das von Tavel angegebene Princip, nach welchem möglichst frisch vom Menschen gezüchtete Streptokokken angewendet werden.

Diese Frage kann die Fachbakteriologie nicht vom Laboratoriumsexperiment aus lösen, sondern dies kann nur die Erfahrung am Menschen lehren.

Petruschky hat durch Erysipelimpfungen am Menschen feststellen können, dass für Kaninchen maximalvirulente Streptokokken selbst für



Carcinomkranke, also doch sicher in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächte Menschen, auch in grösseren Dosen ohne ersichtliche Wirkung waren, und äussert sich daher:

„Nach diesen Erfahrungen muss es sehr fraglich erscheinen, ob es überhaupt ein richtiger Gedanke war, mit derartigen Streptokokken, die für den Menschen ganz unschädlich sind, die Erzeugung eines Antistreptokokkenserums zu versuchen, welches doch gegen die dem Menschen schädlichen Streptokokken ins Feld geführt werden sollte.

Sowohl Marmorek als Aronson haben derartige Streptokokken zur Erzeugung ihres „Antistreptokokkenserums“ verwendet, ausgehend von dem Gedanken, höchst virulente Streptokokken an sich in Händen zu haben. Dass es solche „Virulenz an sich“ nicht giebt, dass dieselbe vielmehr stets für bestimmte Thierspecies gilt, geht aus diesen, wie auch schon aus früheren Versuchen von mir unzweideutig hervor. Diese „relative Virulenz“ ist eine für den Streptococcus besonders charakteristische Eigenthümlichkeit; ein Analogon findet sich namentlich bei den Bakterien der hämorrhagischen Septicaemie.“

Etwas weniger bestimmt spricht sich v. Lingelsheim aus: „Für die Verwerthung des Serums am Menschen muss man sich weiter klar machen, dass die bisherigen Sera mit thierpathogenen Streptokokken hergestellt sind, die nach allen neueren Erfahrungen wahrscheinlich kaum menschenpathogen sind, resp. durch die energische Thierpassage geworden sind. Dieser Umstand braucht jedoch a priori nicht als ungünstig für den Erfolg betrachtet zu werden. Sehen wir doch, dass die Einführung wenig virulenten Materials häufig leichter Immunität schafft als die von hochvirulentem. Speciell muss man hier der Knorr'schen Erfahrungen gedenken, wonach gegen die hochvirulenten Kaninchen-Streptokokken am besten mit den wenig virulenten Mäuse-Streptokokken immunisirt werden konnte.“

Da Wassermann für sich eine Autorität in Serumfragen in Anspruch nimmt, so war es wohl auch nothwendig, dass er sich zu der Frage principiell äusserte, welches Verfahren der Immunisirung, Anwendung von menschenpathogenen oder thierpathogenen Streptokokken, zur Heilung von Menschen den richtigen Weg giebt. Ich meine, dass gerade ihm, der über specifische Stoffe im Blute besondere Erfahrung hat, die Frage als bedeutsam erscheinen musste.

Statt dessen hat er ein im Thierversuch wirksames Serum zu Versuchen an Menschen auf breiter Basis empfohlen. Wie wenig die Prüfung durch das Thier vor unangenehmen Ueberraschungen beim Menschen sichert, hat gerade die oben angeführte Aeusserung Baginsky's über das Aronson'sche Serum gezeigt. Es ist ja auch selbstverständlich, denn Injectionskrankheit ist nicht Infectionskrankheit. Demnach bleibt auch Demjenigen, der Mäuse sicher heilt, immer noch der erste in seinem



Verlauf nicht sicher vorauszusehende Versuch am Menschen nicht erspart. Ich habe, ohne zu wissen, wie weit ich Thiere heilen kann, mit einem für die Versuchsthiere an sich unschädlichen Serum mit grösster Vorsicht eine Behandlung des Menschen begonnen, und kann heute auf Grund weitgehender Erfahrungen am Menschen meine Behandlungsmethode zur Nachprüfung empfehlen.

Dem gegenüber muss Wassermann selbst zugeben, es sei noch nicht sicher vorauszusagen, inwieweit ein im Thierversuch wirksames Serum sich am Menschen bewährt. Gleichwohl wird die Anwendung auf breiter Basis beim Menschen empfohlen, obwohl über die sichere Dosirung am Menschen garnichts angegeben werden kann, denn ich bezweifle, dass es gegenüber menschlichen Streptokokkeninfectionen, deren Sitz und Ausdehnung oft nur vermuthet werden kann, etwas nützt, wenn ich weiss, dass ich so und soviel Mäuse-Immunitätseinheiten einspritze.

Zum Schluss bemerke ich noch, dass ich selbstverständlich eine Prüfungsmethode der Schutzkraft meines Serums für nothwendig halte und ausarbeiten werde. Doch beabsichtige ich dieselbe, da ich es im Versuchsthier nicht ermöglichen kann, von einer anderen vitalen Eigenschaft der Streptokokken aus zu versuchen. Es ist bekannt, dass die lebenden Streptokokken stark hämolytische Fähigkeit haben. Auch ist im Besonderen die bei Rheumatismus noch lange Zeit zurückbleibende Anaemie charakteristisch. Es wäre daher möglich, im Reagensglas die hämolytischen Fähigkeiten der Gelenkrheumatismus-Streptokokken gegenüber menschlichem defibrinirten Blut zu studiren und zu erproben, in welchem Grade die Beifügung des Antistreptokokkenserums die Hämolyse zu verhindern vermag.

Es ist zu erwarten, dass dieser Weg eine Möglichkeit der Controle der Wirksamkeit des Serums ergiebt.

Eine spätere Mittheilung behalte ich mir vor, doch glaube ich nicht, dass dies die Nachprüfung einer am Menschen als heilkräftig erprobten Behandlungsmethode beeinträchtigen kann, da z. B. auch das Diphtherieheilserum schon allgemein angewendet worden ist, ehe es die heutige als exakt angesehene Dosirung gehabt hat.



IV.

Aus der diagnostischen Klinik für innere Krankheiten an der Kaiserlichen Militär-Medicinischen Akademie zu St. Petersburg. (Leiter: Professor Dr. M. W. Janowsky.)

Ueber die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs.

Von

Dr. med. **G. Lang.**

Bei der klinischen Blutuntersuchung beschränkt man sich in Betreff der rothen Blutkörperchen gewöhnlich auf ihre Zahl, ihr morphologisches Verhalten und ihren Hämoglobingehalt, während die übrigen Eigenschaften unberücksichtigt bleiben. So ist uns unter Anderem sehr wenig darüber bekannt, wie sich die Erythrocyten bei pathologischen Zuständen verschiedenen physikalischen und physikalisch-chemischen Agentien gegenüber verhalten. Unter letzteren beanspruchen hier das meiste Interesse entschieden die osmotischen Einflüsse, da sie auch im Organismus selbst gewiss eine grosse Rolle spielen. Es ist deshalb verständlich, dass man dem Verhalten der rothen Blutkörperchen gegenüber osmotischen Einflüssen, speciell ihrer Resistenz gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen verhältnissmässig noch die meiste Aufmerksamkeit geschenkt hat. Als bemerkenswerthes Resultat der wenigen Untersuchungen über die Veränderung dieser Eigenschaft der Erythrocyten beim kranken Menschen hat sich ergeben, dass gewisse pathologische Zustände: der Icterus (Chanel[1]), Limbeck[2]) und die Infection (M. W. Janowsky[3]) mit einer constanten und deutlich ausgesprochenen Erhöhung der Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen einhergehen.

Was geben uns diese Thatsachen? Sie weisen auf gewisse, für bestimmte pathologische Zustände constante Veränderungen chemischer oder

1) Recherches sur la résistance des hématies. — Thèse. Doct. Lyon. 1880.
2) Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 1896. — Ueber die durch Gallenstauung bewirkte Veränderung des Blutes. — Centralbl. f. inn. Medicin. 1896.
3) Klinische Wochenschrift (St. Petersburg). 1887 u. 1888 (russisch).



physikalischer Natur in den rothen Blutkörperchen hin. Worin diese Veränderungen bestehen, ob dieser Resistenzerhöhung blos rein osmotische Erscheinungen zu Grunde liegen etc., diese Frage wird das Thema einer Arbeit bilden, welche ich demnächst zu publiciren die Absicht habe.

Wenn also zweifellos den erwähnten Beobachtungen und dem Studium der Resistenz der Erythrocyten gegen osmotische Einflüsse überhaupt ein grosser, sozusagen rein theoretischer Werth beizumessen ist, so wird es andererseits vielleicht auch möglich sein, die Resistenzerhöhung resp. -Verminderung der rothen Blutkörperchen bei gewissen pathologischen Zuständen zu rein praktischen Zwecken, d. h. als differential-diagnostisches Symptom zu verwerthen.

Dieser Gedanke lag am nächsten, als Prof. M. W. Janowsky[1]) bei seinen klinischen Untersuchungen über die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen die Beobachtung machte, dass die Resistenz bei Carcinom innerer Organe relativ gross, bei den Erkrankungen des Magens mit Ausnahme des Carcinoms relativ gering ist. Da seine Beobachtungen sich blos auf 5 Fälle Carcinom innerer Organe und ebensoviel Fälle anderer Magenkrankheiten beschränkten, unternahm ich es auf seine Anregung hin, an einem grösseren Material festzustellen, welchen diagnostischen Werth die Bestimmung der Resistenz der Erythrocyten gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen bei Carcinom des Magens besitzt.

Wie bekannt, sind die Schwierigkeiten, welche der Diagnosestellung dieser Krankheit begegnen, im Verlaufe proportional der Bedeutung dieser Diagnose: der Symptomencomplex, welcher uns die Möglichkeit giebt, mit Bestimmtheit Magenkrebs zu diagnosticiren, bildet sich meist erst dann aus, wenn die einzig mögliche Therapie — die operative Entfernung des Neoplasmas — nicht mehr anwendbar ist.

Doch auch in diesem späteren Stadium der Krankheit ist es oft kaum möglich, die richtige Diagnose zu stellen. Ich erlaube mir blos daran zu erinnern, wie schwierig bisweilen die Differentialdiagnose zwischen Magencarcinom und Ulcus simplex ventriculi in den Fällen ist, wo sich der Krebs auf dem Boden eines runden Magengeschwürs entwickelt hat, oder die Differentialdiagnose zwischen carcinoma ventriculi und der Biermer'schen Anaemie, wenn der Krebs ohne typische Erscheinungen von Seiten des Magens verläuft und seine Existenz nur durch eine schwere Anaemie bekundet (occultes Magencarcinom).

Es ist deshalb leicht verständlich, dass die Versuche, ein Symptom zu finden, welches die Möglichkeit geben könnte, die Krankheit frühzeitig und mit Sicherheit zu erkennen, äusserst zahlreich sind. Sie be-

1) Mittheilungen aus der Kaiserlichen Militär-Medicinischen Academie. 1901. Heft 1.



ziehen sich unter Anderem auch auf die Blutveränderungen, welche bei Magenkrebs meist scharf ausgesprochen sind. Doch sind bis jetzt alle Versuche, diese oder jene Veränderung des Blutes als differential-diagnostisches Symptom zu verwerthen, als verfehlt anzusehen. Und wenn man auch nicht zugeben kann, dass der Untersuchung des Blutes bei den Erkrankungen des Magens, wie es Riegel[1]), Osterspey[2]), Krokiewicz[3]) und Andere behaupten, gar keine practische Bedeutung zukomme, so muss man doch eingestehen, dass sie gering ist. Soviel es gestattet ist, nach meinen Beobachtungen zu urtheilen, verdient die Bestimmung der Resistenz der rothen Blutzellen bei Magenkrankheiten dieses Urtheil nicht, doch ist mein Material, um ihm eine entscheidende Bedeutung beizumessen, selbstverständlich zu gering, und ich sehe den Zweck meiner Arbeit unr darin, die Aufmerksamkeit auf dies Symptom zu lenken und eine möglichst exacte Methodik zu seiner Prüfung zu geben.

Um die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische Lösungen indifferenter Stoffe zu messen, bedient man sich meist der NaCl-Lösungen und drückt den Resistenzgrad gewöhnlich durch die Concentration derjenigen stärksten hypoisotonischen Lösung aus, welche unter bestimmten Bedingungen im Stande ist, die Blutkörperchen gerade noch zur Auflösung[4]) zu bringen.

Es ist hierbei vor Allem nothwendig, genau die Dauer der Einwirkung der Lösungen auf die rothen Blutkörperchen anzugeben, da bei verschiedener Dauer der Einwirkung der Lösungen der Resistenzgrad derselben Blutzellen der Concentration ganz verschiedener Lösungen entspricht. Dieselben Blutkörperchen, welche bei 6stündigem Aufenthalt sich schon in einer 0,6 proc. auflösen, werden bei 5 Minuten langer Einwirkung der Lösung erst in einer 0,4 proc. Lösung zerstört.

Die Bestimmung der Resistenz der Erythrocyten wird noch im höchsten Grade erschwert durch den Umstand, dass die Blutkörperchen desselben Individuums einen verschiedenen Resistenzgrad gegen osmotische Schädigungen besitzen, worauf schon im Jahre 1889 Prof. Janowsky[5]) aufmerksam gemacht hat. Zwischen den allerresistentesten, welche sich z. B. erst in einer 0,3 proc. Lösung auflösen und den am wenigsten resistenten, welche schon von einer 0,6 proc. Lösung zerstört werden,

1) Krankheiten des Magens. Nothnagel's Sammelwerk. S. 204.

2) Blutuntersuchungen bei Magenkrankheiten. Dissert. Berlin. 1892.

3) Archiv für Verdauungskrankheiten 1900, S. 25.

4) Unter „Auflösung" und „Zerstörung" der rothen Blutkörperchen verstehe ich bloss die Trennung des Haemoglobins vom Stroma. Letzteres wird bei Einwirkung von hypoisotonischen Salzlösungen und von dest. Wasser auf die Erythrocyten nicht völlig aufgelöst, sondern nur unsichtbar und kann durch Hinzufügen concentrirter NaCl-Lösung leicht wieder sichtbar gemacht werden.

5) Klinische Wochenschrift. 1889. (St. Petersburg) russisch.



existiren alle möglichen Uebergangsstufen. Nach meinen speciellen, noch nicht publicirten Beobachtungen kann man sich ungefähr folgendes Schema des Resistenzgrades der Blutkörperchen eines Individuums bilden.

Bei 5 Minuten langer Einwirkung der Lösungen, bei einem Verhältniss der Lösung zum Blut gleich 200 : 1 und bei Zimmertemperatur werden in den Lösungen von der

Concentration	0,55—0,6	pCt.	ungefähr	1	pCt.	aller Blutkörperchen	zerstört.
„	0,5 —0,55	„	„	6	„	„	„
„	0,45—0,5	„	„	30	„	„	„
„	0,4 —0,45	„	„	80	„	„	„
„	0,35—0,4	„	„	95	„	„	„
„	0,3 —0,35	„	„	100	„	„	„

In der 0,3 proc. Lösung lösen sich beim gesunden Menschen unter den angegebenen Bedingungen alle Blutkörperchen.

Folglich	haben	ungefähr	1	pCt.	aller	Blutkörperchen	die Resistenz	0,55—0,6
„	„	„	5	„	„	„	„	0,5 —0,55
„	„	„	24	„	„	„	„	0,45—0,5
„	„	„	50	„	„	„	„	0,4 —0,45
„	„	„	15	„	„	„	„	0,35—0,4
„	„	„	5	„	„	„	„	0,3 —0,35

Es ist also, streng genommen, unmöglich, die Resistenz der Blutkörperchen eines bestimmten Blutes durch eine Zahl auszudrücken; eine ideale Methode müsste eine Vorstellung vom Resistenzgrade der verschiedenen Gruppen ungefähr so wie das eben angeführte Schema geben. Die von Vaquez[1]) angegebene Methode entspricht dieser Forderung, doch ist sie so weitläufig und zeitraubend, dass Vaquez offenbar selbst[2]) die Absicht mit ihrer Hülfe ausgedehnte Untersuchungen über die Resistenz der rothen Blutkörperchen zu unternehmen, aufgegeben hat.

Die deutschen (Limbeck) und italienischen Autoren haben sich meist der von Hamburger angegebenen und von Limbeck, Mosso und Anderen vervollkommneten Methode bedient. Mit dieser Methode ist es blos möglich, die sogenannte maximale und minimale Resistenz zu bestimmen, d. h. die Resistenz der allerresistentesten Blutkörperchen und der am wenigsten resistenten, — also eines minimalen Theiles aller Blutkörperchen. Ob die Schwankungen der minimalen und maximalen Resistenz vollkommen den Veränderungen der Resistenz der übrigen Blutkörperchen, — also den weitaus grössten Theilen derselben entsprechen, — diese Frage scheint mir nach den Untersuchungen einiger italienischer Autoren (Viola) und meinen noch nicht veröffentlichten Beobachtungen verneinend beantwortet werden zu müssen. Die Methode Hamburger's giebt uns daher ein höchst unvollkommenes Bild von der Resistenz der

1) Semaine médicale. 1898. pag. 61.
2) Congrès intern. de méd. à Paris 1900. Sect. d'anat. pathol. p. 334.



rothen Blutkörperchen eines bestimmten Individuums und noch weniger exacte Vorstellungen von den Schwankungen dieser Resistenz.

Dieser Hamburger'schen „Methode der Hämolyse" ist daher entschieden die sogenannte „Methode der Blutkörperchenzählung" vorzuziehen, welche von Prof. Janowsky[1]) und Dr. Chanel[2]) in Lyon unabhängig von einander angegeben ist.

Sie besteht darin, dass man die Anzahl der Blutkörperchen, die sich in einer bestimmten hypoisotonischen Lösung nicht auflösen, bestimmt. Hierzu wählt man eine Lösung, deren Concentration etwas niedriger ist als diejenige, welche der Resistenz des grössten Theiles der rothen Blutkörperchen in der Norm entspricht. Da z. B. nach dem eben gegebenen Schema sich der grösste Theil (50 pCt.) aller Blutkörperchen in den NaCl-Lösungen von der Concentration 0,4—0,45 pCt. auflöst, so wählt man die Lösung 0,4 pCt., um bei Erhöhung der Resistenz die Schwankungen des Resistenzgrades der grössten Masse der rothen Blutkörperchen zu beobachten.

Prof. Janowsky und die übrigen russischen Autoren bestimmen mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparate die Zahl der Blutkörperchen bei Verdünnung des Blutes im Verhältniss von 1 : 200 mit NaCl-Lösungen von der Concentration 0,9 und 0,4 pCt.; die Blutkörperchen bleiben 5 Minuten in der zweiten Lösung. Hierbei wird also bestimmt: 1. die Gesammtzahl der rothen Blutkörperchen und 2. wieviel Erythrocyten sich in der 0,4 proc. Lösung nicht auflösen. Die Zahl letzterer in Procenten der Gesammtzahl der Blutkörperchen ausgedrückt, giebt den Resistenzgrad des untersuchten Blutes an.

Chanel benutzte den Malassez'schen Apparat und zählte die Blutkörperchen in Na_2SO_4-Lösungen von der Concentration 2,5, 1,25 und 0,85 pCt.

Die Brauchbarkeit dieser Methode wird am besten durch den Umstand bewiesen, dass mit ihrer Hülfe zuerst die beiden wichtigsten Thatsachen, die uns von den Veränderungen der Resistenz bei pathologischen Zuständen bekannt sind, festgestellt worden sind: von Chanel[3]) die Erhöhung der Resistenz der rothen Blutkörperchen bei Icterus, und von Prof. Janowsky[4]) die Erhöhung der Resistenz derselben gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen bei der Infection, speciell bei Typhus abdominalis und Typhus recurrens.

Doch auch diese Methode giebt uns, wenn man nur eine hypoisotonische Lösung anwendet, ein recht unvollkommenes Bild von der Resistenz der Erythrocyten und ihren Veränderungen. Es kann dies am

1) l. c.
2) l. c.
3) l. c.
4) l. c.



besten durch folgende Beispiele aus meinen Beobachtungen illustrirt werden:

Es wird die Resistenz der rothen Blutzellen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen nach der eben angeführten Methode Prof. Janowsky's bestimmt; jedoch hierbei ausser dem Procentsatz Blutkörperchen, welche sich in einer 0,4 proc. Lösung nicht auflösen, auch der Procentsatz der sich in einer 0,35 proc. und einer 0,3 proc. Lösung nicht auflösenden bestimmt. Hierbei ergab sich beim Kranken A. S. am 6. Tage des ersten Anfalles eines Rückfalltyphus, dass

51,5	pCt.	aller	Blutkörperchen	gegen	eine	0,4	proc.	NaCl-Lösung	resistent	sind,
5,7	„	„	„	„	„	0,35	„	„	„	„
1,5	„	„	„	„	„	0,3	„	„	„	„

beim Kranken B. ungefähr am 30. Krankheitstage eines Icterus catarrhalis, dass

53,1	pCt.	aller	Blutkörperchen	gegen	eine	0,4	proc.	NaCl-Lösung	resistent	sind,
20,7	„	„	„	„	„	0,35	„	„	„	„
10,8	„	„	„	„	„	0,3	„	„	„	„

Wenn man sich in diesen beiden Fällen auf die Bestimmung der Anzahl der gegen eine 0,4 proc. Lösung resistenten Blutkörperchen beschränkt hätte, würde man annehmen, die Resistenz sei in beiden Fällen in gleichem Grade gesteigert, während sie in Wahrheit beim Icterischen viel grösser ist.

Es ist deshalb wünschenswerth diese Methode mit mehreren hypoisotonischen Lösungen anzuwenden, also ausser in der 0,4 proc., die Blutkörperchen wenigstens auch noch in den 0,35 und 0,3 proc. Lösungen zu zählen.

Bei der Bestimmung der Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische Lösungen überhaupt und bei Verwendung zu diesem Zweck dieser Methode der Resistenzbestimmung im Speciellen kommt eine grosse Bedeutung dem Verhältniss des Blutquantums zum Quantum der NaCl-Lösung zu. Diese Bedeutung wird am besten durch folgende Beobachtungen Prof. Janowsky's illustrirt: Hundeblut wird mit einer 0,45 proc. NaCl-Lösung im Verhältniss von 1 : 400 verdünnt, nach 5 Minuten langer Einwirkung der Lösung auf die Blutzellen erwiesen sich 33 pCt. der Gesammtmenge derselben als dieser Lösung gegenüber resistent. Bei Verdünnung desselben Blutes (vom selben Thier aus derselben Wunde) mit derselben Lösung aber im Verhältniss von 1 : 200 blieben unter denselben Bedingungen 40 pCt. der Gesammtmenge der Blutzellen erhalten. — In einem anderen Falle wird Hundeblut der Einwirkung einer 0,4 proc. Lösung ausgesetzt, wobei das Blut durch die Lösung im Verhältniss von 1 : 400 verdünnt wird. Nach 5 Minuten erweisen sich 11,5 pCt. der Blutkörperchen als nicht aufgelöst. Dagegen

bei einer Verdünnung im Verhältniss von 1 : 2000 und unter sonst gleichen Bedingungen blos 5 pCt.

Prof. Janowsky erklärt diesen Unterschied im Resistenzgrade folgendermaassen: wenn Blutkörperchen sich in einer hypoisotonischen NaCl-Lösung auflösen, so wird durch die hierbei frei werdenden, osmotisch wirksamen Bestandtheile derselben die Concentration der Lösung erhöht, und diese Erhöhung der Concentration verhindert die Auflösung der ihrer Resistenz nach nächstfolgenden Blutkörperchen. Es ist selbstverständlich, dass diese so zu sagen conservirende Wirkung der sich auflösenden Blutkörperchen um so grösser sein muss, je mehr Blutkörperchen auf ein bestimmtes Quantum der hypoisotonischen Lösung kommen.

Dieser Umstand wird ausserdem zu einer Fehlerquelle bei Bestimmung der Resistenz der Blutkörperchen bei anaemischen Individuen mit Hülfe der alten Methode Prof. Janowsky's. Wenn wir diese Methode bei einem Kranken mit blos 2,5 Millionen Blutkörperchen in 1 ccm anwenden, so kommen auf 200 cmm der 0,4 proc. Lösung nicht 5 Millionen Blutkörperchen, sondern nur 2,5. Hier wird also die conservirende Wirkung, welche die Auflösung der Blutkörperchen hat, ungefähr halb so gross sein und der gefundene Resistenzgrad deshalb niedriger, als bei normalem Verhältniss zwischen Blutkörperchenmenge und Quantum der Lösung.

Als Beispiel kann folgende Beobachtung dienen.

E. A. Carcinoma ventriculi.

10. V. Gesammtzahl der Erythrocyten in cmm — 2.500.000. Verdünnt man das Blut dieses Patienten im Verhältniss von 1 : 200 mit einer 0,4 proc. NaCl-Lösung, so bleiben nach 5 Minuten 13,2 pCt. aller Blutkörperchen erhalten, bei einer Verdünnung im Verhältniss von 1 : 200 mit einer 0,3 proc. Lösung bleiben 0,6 pCt. erhalten. Dagegen, wenn man dasselbe Blut im Verhältniss von 1 : 100 mit letzterer Lösung verdünnt, wenn also das Verhältniss zwischen Blutkörperchenmenge und Lösungsquantum wie in der Norm ist, so erweisen sich 3,8 pCt. der Erythrocyten als der 0,3 proc. Lösung gegenüber resistent.

Bei der Zählung der Erythrocyten in einer 0,3 proc. Lösung kann man der geringen Zahl der nicht aufgelösten Zellen wegen die Quadrate der Zählkammer nicht mehr benutzen, sondern muss den Regeln der Zählung der weissen Blutkörperchen gemäss die Zahl der Blutkörperchen in wenigstens 20 Gesichtsfeldern bestimmen. Dadurch leidet natürlich die Genauigkeit der Resultate und wenn der Procentsatz resistenter Blutzellen geringer als 1 ist, so geben die Bruchzahlen eigentlich nur an, ob sich in der betreffenden Lösung viel oder wenig Blutkörperchen aufgelöst haben. Diese Methode der Resistenzbestimmung hat noch den Nachtheil, dass eine mit ihrer Hülfe ausgeführte Untersuchung der Re-

sistenz gegen 2—3 verschiedene hypoisotonische Lösungen $1^1/_2$—2 Stunden in Anspruch nimmt und man beim Kranken 3 oder 4 Einstiche zum Zweck der Blutentnahme machen muss, wenn man nicht über 3—4 Zählapparate verfügt.

Die andere, erst jüngst von Prof. Janowsky[1]) angegebene Methode Ler Resistenzbestimmung übertrifft seine erste Methode nicht nur an deichtigkeit und Schnelligkeit der Ausführung, sondern auch an Empfindlichkeit, was ich auf Grund meiner vergleichenden Beobachtungen behaupten kann.

Auf Anregung meines hochverehrten Chefs habe ich diese Methode in einigen Beziehungen vervollkommnet und werde sie in der Form beschreiben, in welcher ich sie bei den vorliegenden Untersuchungen angewandt habe. Die ihr zu Grunde liegenden Principien sind folgende:

Wenn man das an und für sich vollkommen undurchsichtige Blut mit einer stark hypoisotonischen Salzlösung verdünnt, so hellt sich die Mischung allmälig auf. Es geschieht dies Dank der Auflösung der rothen Blutkörperchen in Folge der Erniedrigung der Concentration, also des osmotischen Druckes der sie umgebenden Flüssigkeit. Hierbei lösen sich zuerst die gegen Erniedrigung des osmotischen Druckes am wenigsten resistenten Blutzellen und nach ihnen die anderen in einer Reihenfolge, welche durch ihren Resistenzgrad bestimmt wird, — die allerresistentesten zuletzt. Wenn hierbei die Concentration der die Erythrocyten umgebenden Flüssigkeit bis zu einem gewissen Grade gesunken ist, so werden sich so viele Blutkörperchen aufgelöst haben, dass die Mischung vollkommen durchsichtig wird. Je mehr man die Concentration resp. den osmotischen Druck der die rothen Blutkörperchen umgebenden Flüssigkeit herabsetzen muss, bis diese Aufhellung der Mischung erfolgt, um so grösser ist die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen Herabsetzung des osmotischen Druckes der sie umgebenden Flüssigkeit.

Wie soll man diese Herabsetzung des osmotischen Druckes bewirken?

Man kann nicht, nachdem man einen Tropfen Blut mit der gleichen Menge 3,0 proc. NaCl-Lösung verdünnt hat, wie es Landois[2]) empfiehlt, einfach destillirtes Wasser tropfenweise zusetzen, da hierbei die Erniedrigung des osmotischen Druckes höchst ungleichmässig erfolgt und auch die resistentesten Blutkörperchen, welche mit dem destillirten Wasser in Berührung kommen, sofort aufgelöst werden, wenn auch in diesem Moment die Herabsetzung der Concentration der gesammten Mischung noch zu gering ist, um die am wenigsten resistenten Blutzellen zur Auflösung

1) Mittheilungen aus der Kaiserlichen Militär-Medicinischen Academie. 1901. H. 1.

2) Lehrbuch der Physiologie. 1893.



zu bringen. Hieraus folgt die grosse Unzuverlässigkeit der Landois'schen Methode.

Die Concentrationserniedrigung muss allmählich und möglichst gleichmässig erfolgen; hierbei muss jedoch das zur Untersuchung genommene Blutquantum so wenig wie möglich verdünnt werden, da die Aufhellung der Mischung nicht durch Verdünnung des Blutes, sondern vor allem auf Kosten der Blutkörperchenauflösung erfolgen muss.

Diesen Bedingungen entsprechend wählte Prof. Janowsky folgendes Verfahren: zuerst wird das Blut mit einer 0,4 proc. Lösung im Verhältniss von 1 : 100 verdünnt und hierauf so viel einer 0,2 proc. Lösung hinzugefügt, bis die Mischung vollkommen durchsichtig wird[1]).

Zur Bereitung der Mischung dienen kleine Gläschen mit quadratischem Querschnitt und streng planparallelen Seitenwänden. Jede der Seiten ist 1,0 cm breit und 3,0 cm hoch, das ganze Gläschen fasst ungefähr 3 ccm. Um die bestimmte Menge Blutes, welcher man zur Untersuchung bedarf (5—15 cmm) abzumessen, bedient man sich entsprechender Capillarröhrchen, die den dem Fleischl'schen Hämochromometer beigegebenen vollkommen analog sind.

Um die Durchsichtigkeit der Mischung immer bis zu demselben Grade zu bringen, wird letzterer durch die Möglichkeit bestimmt, durch eine 1 cm dicke Schicht der Mischung alle Buchstaben einer bestimmten Schrift lesen zu können. Als Schrift diente die kleinste Schriftprobe (D = 0,6) aus den Tabellen zur Bestimmung der Sehschärfe. Die Schrift muss in einer dem Beobachter vollkommen unbekannten Sprache gedruckt sein um das Errathen der Buchstaben möglichst zu vermeiden. Es ist selbstverständlich, dass hierbei 1. die Intensität der Beleuchtung und 2. der Abstand zwischen Schrift und Schicht der Blutmischung constant sein müssen. Letzteres wird dadurch erreicht, dass man während der Beobachtung das Mischgläschen unmittelbar an der Schrift hält, und ersterer Forderung wird Genüge gethan, durch Beleuchtung der Schrift aus bestimmter ($^1/_2$ Meter) Entfernung durch eine Glühlampe von 25 Kerzen. Die NaCl-Lösungen werden nach den üblichen Regeln, nach welchen Lösungen für quantitative Analyse bereitet werden, hergestellt.

Diese Lösungen werden aus Büretten entnommen, deren jede 10 ccm fasst und so graduirt ist, dass die zwischen den kleinsten Theilstrichen gelegenen Abschnitte genau $^1/_{20}$ ccm fassen und dabei noch 4 mm lang

---

1) Hierbei wird das Blut durch die NaCl-Lösungen im Verhältniss von 1 : 120 bis 1 : 250 verdünnt. Dass die Verdünnung des Blutes hierbei zur Aufhellung der Mischung verhältnissmässig wenig beiträgt, wird dadurch bewiesen, dass man Blut mit einer 0,9 proc. NaCl-Lösung wenigstens im Verhältniss von 1 : 700 verdünnen muss, damit die Mischung einigermaassen durchsichtig wird.

sind, so dass man aus diesen Büretten mit ziemlicher Genauigkeit bis zu $^1/_{40}$ ccm der Lösung abmessen kann. Ueber dem unteren Ende der die 0,2 proc. NaCl-Lösung enthaltenden Bürette (No. 1) befindet sich ein Glashahn, der dazu dient, die Schnelligkeit, mit welcher die Lösung aus der Bürette fliesst, zu verändern. Das untere Ende dieser Bürette ist mittels eines kurzen Kautschukröhrchens, das einen Quetschhahn trägt,



mit einem am unteren Ende dünn ausgezogenen Ausflussröhrchen verbunden. Auf der Höhe des unteren Endes dieses Ausflussröhrchens wird die Schriftprobe befestigt und beleuchtet.

Bei der Bestimmung der Resistenz wird nun folgendermaassen verfahren. Man misst in das Mischgläschen aus der Burette No. 2 0,5 ccm einer 0,4 proc. NaCl-Lösung ab. In diese Lösung bringt man

mit Hülfe eines Fleischl'schen Capillarröhrchens ein bestimmtes Quantum Blut, dass man mit Beobachtung der üblichen Vorsichtsmaassregeln aus einem Einstich in die Fingerbeere des betreffenden Kranken gewinnt. In der 0,4 proc. NaCl-Lösung löst sich sogleich ein gewisser Theil der rothen Blutkörperchen auf, doch bleibt die Mischung noch vollkommen undurchsichtig. Es wird nun unverzüglich nach Einbringung des Blutes in die 0,4 proc. Lösung das dünn ausgezogene Ausflussröhrchen der Bürette No. 1, welche die 0,2 proc. NaCl-Lösung enthält, in die Mischung gesenkt, das Gläschen unmittelbar an die Schrift herangehalten, der Quetschhahn geöffnet und nun soviel der 0,2 proc. Lösung zugegossen, bis es möglich ist die Buchstaben der Schrift zu lesen.

Während man die 0,2 proc. Lösung zugiesst, mischt man unaufhörlich mit Hülfe des dünnen Endes des Ausflussröhrchens der Burette die Flüssigkeit im Gläschen, um eine möglichst gleichmässige Erniedrigung der Concentration der die Erythrocyten umgebenden Flüssigkeit zu erzielen.

Da uns jetzt die Menge der 0,2 proc. Lösung, welche man bis zur Aufhellung der Mischung hinzugefügt, bekannt ist, so ist es leicht, die Concentration der Lösung im Moment der Aufhellung zu bestimmen.

Wenn man z. B. bis zur Aufhellung der Mischung $^4/_{20}$ oder 0,2 ccm der 0,2 proc. Lösung hinzufügen musste, so besteht die Flüssigkeit in diesem Moment aus [1])

0,5 ccm einer 0,4 proc. NaCl-Lösung mit 0,002 g NaCl
0,2 „ „ 0,2 „ „ „ 0,0004 g „

Die Lösung hat also im Moment der Aufhellung ein Volum von 0,7 ccm und enthält 0,0024 g NaCl, ihre Concentration, in Procenten ausgedrückt, ist also 0,343. Durch diese Zahl wird der Resistenzgrad der untersuchten Blutzellen bestimmt.

Bei Anwendung dieser Methode sind jedoch noch folgende zwei Punkte zu berücksichtigen. Erstens muss die 0,2 proc. Lösung stets mit genau derselben Ausflussgeschwindigkeit der Blutmischung hinzugefügt werden, denn bei verschiedener Ausflussgeschwindigkeit können dieselben Blutkörperchen einen verschiedenen Resistenzgrad zeigen: wenn man die 0,2 proc. Lösung schnell zumischt, so haben die Blutkörperchen weniger Zeit, sich zu lösen und man wird bis zur Aufhellung der Mischung eine grössere Menge der 0,2 proc. Lösung hinzufügen müssen. Umgekehrt bei geringer Ausflussgeschwindigkeit: hier erhalten wir relativ geringere Resistenzgrade. Dieser Umstand kann am besten durch folgende Beobachtung demonstrirt werden:

Es wird mit Hülfe der eben beschriebenen Methode die Resistenz

1) Die Salze des Plasmas können ihrer geringen Menge wegen unberücksichtigt bleiben, was weiter unten ausführlicher begründet werden soll.



der Blutzellen ein und desselben Individuums dreimal bestimmt, mit dem Unterschiede, dass das erste Mal die 0,2 proc. Lösung mit einer Ausflussgeschwindigkeit von 1 ccm in 1 Min., das zweite Mal von 0,5 ccm in 1 Min. und das dritte Mal von 0,25 ccm in 1 Min. hinzugegossen wird.

Das 1. Mal wurden $^{5,5}/_{20}$ hinzugefügt, was einer Resistenz von 0,3290 pCt. entspricht.
„ 2. „ „ $^{4}/_{20}$ „ „ „ „ „ 0,3428 „ „
„ 3. „ „ $^{2,5}/_{20}$ „ „ „ „ „ 0,3616 „ „

Um die Resistenzbestimmung stets mit derselben Ausflussgeschwindigkeit der 0,2 proc. Lösung zu machen, stellt man den Glashahn am unteren Ende der zweiten Bürette ein für alle Mal so ein, dass in einem bestimmten Zeitraum eine bestimmte Menge der Lösung aus der Bürette strömt. Da aber die Ausflussgeschwindigkeit auch von der Quantität der Lösung in der Bürette abhängt, so ist es erforderlich, das Hinzugiessen stets bei gleicher Niveauhöhe der Lösung in der Bürette zu beginnen. Zu diesem Zweck verbindet man das untere Ende der Bürette über dem Glashahn mittelst eines Seitenrohres, eines Kautschukrohres als Zwischenstück und einer rechtwinklig gebogenen Glasröhre mit einer über der Bürette gestellten und mit der 0,2 proc. Lösung gefüllten Flasche (nach dem üblichen Typus der Aufstellung von titrirten Lösungen). Mit Hülfe eines Quetschhahns, welcher auf dem Zwischenstück aus Kautschuk sitzt, wird vor jeder Beobachtung das Niveau der Lösung auf eine bestimmte Höhe eingestellt.

In unserem Laboratorium wird der Apparat so aufgestellt, dass bei einer bestimmten Niveauhöhe in einer Minute 0,5 ccm aus der Bürette strömen. Es ist wünschenswerth, dass man in anderen Laboratorien, wenn man diese Methode benutzen sollte, den Apparat ebenso aufstellt, da man nur unter dieser Bedingung die von verschiedenen Beobachtern gewonnenen Resultate unmittelbar miteinander wird vergleichen können.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass der Glashahn nur dazu dient, eine bestimmte Ausflussgeschwindigkeit zu erzielen; bei der Beobachtung öffnet man, um die 0,2 proc. Lösung zuzugiessen, den Quetschhahn; letzterer muss während des Zugiessens offen bleiben und erst in dem Moment, wo es möglich wird, die Schrift zu lesen, geschlossen werden.

Ich habe bis jetzt noch nicht genau angegeben, welches Blutquantum zur Untersuchung genommen werden muss. Es ist nicht möglich, immer dasselbe Quantum zu nehmen, da man hierbei in Abhängigkeit von Blutkörperchenreichthum des untersuchten Blutes in die 0,4 proc. Lösung eine ganz verschiedene Menge Blutzellen einbringen kann — und auf diese Menge kommt es vor Allem an.

Bei Erniedrigung des osmotischen Druckes klärt sich die Blut-



mischung immer in dem Moment, wenn die bestimmte Anzahl Erythrocyten, welche das Lesen der Schrift gerade noch gestattet, ungelöst geblieben ist. Nehmen wir an, dass dies der Fall ist, wenn in der Mischung 2500000 Erythrocyten unaufgelöst zurückbleiben[1]). Wenn wir nun 5 cmm eines Blutes zur Untersuchung nehmen, welches in 1 cmm 5 Millionen Erythrocyten enthält (also in 5 cmm 25 Millionen) und bei Herabsetzung der Concentration bis auf 0,35 pCt. 80 pCt. aller rothen Blutkörperchen sich schon aufgelöst haben, so wird hierbei die Mischung doch noch undurchsichtig bleiben, weil sie 5 Millionen Erythrocyten enthält und erst bei 0,34 pCt., wenn blos 10 pCt. resp. 2,5 Millionen zurückbleiben, wird sie sich vollständig klären.

Wenn wir nun ein anderes Mal diese Resistenz der Erythrocyten eines anämischen Individuums prüfen, dessen Blut blos 2,5 Millionen rother Blutkörperchen in 1 cmm enthält, die Resistenz desselben jedoch ganz dieselbe wie in dem ersten Falle ist, so werden bei Herabsetzung der Concentration bis auf 0,35 pCt. 20 pCt. der rothen Blutzellen zurückbleiben (also 2,5 Millionen), bei 0,34 pCt. 10 pCt., also 1,25 Millionen Blutzellen. Die Mischung wird folglich schon bei 0,35 pCt. klar werden und unsere Methode in diesem Falle die Resistenz 0,35 pCt. angeben, obgleich sie genau dieselbe wie im ersten Falle ist.

Hieraus folgt, welche Bedeutung der Blutkörperchenmenge, die man zur Untersuchung nimmt, zukommt; es wird dies auch durch directe Beobachtung bestätigt. Man muss deshalb zur Resistenzbestimmung stets nicht dasselbe Blutquantum, sondern dieselbe Blutkörperchenmenge nehmen, und zwar am besten diejenige Menge, welche in 5 cmm eines an rothen Blutkörperchen normal reichen Blutes enthalten ist, also 22,5 bis 25 Millionen.

Es wird dies dadurch erreicht, dass man dasjenige Quantum Blut in die 0,5 cmm der 0,4 proc. Lösung bringt, welches die angegebene Menge rother Blutkörperchen enthält. Zu diesem Zweck muss man 1) vor der Resistenzbestimmung die Anzahl Erythrocyten in 1 cmm des zu untersuchenden Blutes bestimmen und 2) Fleischl'sche Capillaren von verschiedenem Inhalt besitzen. Ich verfügte über Capillaren von 5, 6,2, 7,5, 8,2 cmm Inhalt; indem man diese Capillaren combinirt, kann man auch 10, 11,2, 12,5, 13,7 etc. cmm abmessen. Wenn das Blut in 1 cmm 4 Millionen rother Blutzellen enthält, so nimmt man zur Resistenzbestimmung 6,2 cmm; wenn es im cmm 3 Millionen enthält, so nimmt man 12,5 cmm u. s. w.

1) Natürlich hängt das Durchsichtigwerden der Mischung nicht von der absoluten Zahl der ungelöst gebliebenen Zellen, sondern vom Verhältniss dieser Zahl zum Volum der Mischung ab; die folgenden Ausführungen sollen nur den Einfluss der Blutkörperchenmenge auf das Klarwerden der Mischung illustriren.

Wenn man jedoch das eine Mal 5, das andere Mal 7,5, 10 cmm u. s. w. Blutes zur Untersuchung nimmt, so kommt auf dieselbe Menge der NaCl-Lösung eine $1^1/_2$, 2, 3 Mal so grosse Menge Plasma, wie im ersten Falle, wodurch die Concentration der Mischung verschieden beeinflusst wird.

Es ist jedoch der hierdurch begangene Fehler so gering, dass man ihn nicht zu berücksichtigen braucht. Dies kann durch folgende Berechnung bewiesen werden. Wenn ich 5 cmm normalen Blutes zur Untersuchung nehme, so füge ich zu der Mischung (den Volumprocent der rothen Blutkörperchen = 45 angenommen) 2,75 cmm Plasma; wenn ich in einem anderen Falle 15 cmm anämischen Blutes nehme und annehme, dass in ihm der Volumprocent der rothen Blutzellen = 10 ist, so füge ich 13,5 cmm Plasma zu der Mischung hinzu, also um 10,75 mehr als im ersten Falle. Setzen wir das Plasma, was seinen Salzgehalt betrifft, einer 0,9 proc. NaCl-Lösung gleich, so enthalten die 10,75 cmm Plasma 0,00009675 g NaCl. Nehmen wir an, dass wir bis zur Aufhellung der Mischung in diesem Falle 0,4 ccm der 0,2 proc. Lösung hinzugiessen mussten, so wird in diesem Moment die Concentration der die Blutkörperchen umgebenden Flüssigkeit gleich 0,3111 pCt. sein, wenn wir das Plasma unberücksichtigt lassen; berechnen wir jedoch das Plasma mit, so wird die Resistenz der rothen Blutzellen einer 0,3180 proc. Lösung entsprechen — der Fehler wird also gleich 0,007 pCt. NaCl; es wird ungefähr derselbe Fehler begangen, wenn man 0,02 ccm der 0,2 proc. Lösung zu viel hinzugiesst und einen solchen Fehler kann man bei einer für klinische Zwecke bestimmten Methode dreist vernachlässigen.

Es hat diese Methode vor Allem den Zweck, die Resistenz der Erythrocyten gegen Erniedrigung des osmotischen Druckes der sie umgebenden Flüssigkeit zu bestimmen; die Concentration letzterer in dem Moment, wo sich der weitaus grösste Theil der Erythrocyten aufgelöst hat, drückt den Resistenzgrad der rothen Blutzellen im untersuchten Blute aus.

Da die rothen Blutkörperchen ein und desselben Individuums eine ganz verschiedene Resistenz besitzen, und man sie in dieser Beziehung schematisch in Gruppen ordnen kann (siehe S. 156), so wäre es interessant, die Resistenzveränderung welcher Gruppe unsere Methode angiebt, zu wissen. Jedenfalls wissen wir über die Resistenz der 5—10 proc. Erythrocyten, welche im Moment der Aufhellung der Mischung noch unaufgelöst bleiben nur, dass ihre Resistenz einer Salzlösung von höherer Concentration entspricht, als die Concentration der die rothen Blutzellen umgebenden Mischung im Moment des Durchsichtigwerdens letzterer. Man kann also annehmen, dass unsere Methode die Resistenz derjenigen Gruppe Blutkörperchen angiebt, welche an Resistenz unmittelbar unter



den nicht aufgelösten steht, doch scheint es mir, dass bei so kurzdauernder Einwirkung der hypoisotonischen Lösungen der verschiedene Resistenzgrad der rothen Blutzellen nur wenig zur Geltung kommen kann und man deshalb sagen kann, dass die neue Methode Prof. Janowsky's die Resistenzveränderung des grössten Theiles der rothen Blutkörperchen angiebt.

Was die Empfindlichkeit der Methode betrifft, so kann ich nur angeben, dass die von mir beobachteten Schwankungen des Resistenzgrades recht grosse waren. Die geringste Resistenz fand ich in einem Falle von Gastroptosis $^{2}/_{20}$ resp. 0,3666, die grösste in einem Falle von Leberkrebs mit Icterus $^{16,75}/_{20}$ resp. 0,2747 pCt.

Bei wiederholter Bestimmung der Resistenz des Blutes aus derselben Wunde fand ich bei einiger Uebung fast stets genau dieselben Werthe. Ausnahmsweise kam eine Differenz der einzelnen Beobachtungen um 0,0125—0,025 ccm der 0,2proc. Lösung vor. Letzterer Fehler entspricht einer Differenz der die Resistenz ausdrückenden Concentration von 0,0028—0,0058 pCt. Eine Bestimmung der Resistenz nach dieser Methode dauert im Maximum 2 Minuten.

Mit Hülfe der eben beschriebenen Methode habe ich die Resistenz der rothen Blutkörperchen bei Carcinom, vor Allem bei Carcinom des Magens, und bei den anderen Erkrankungen dieses Organs untersucht. Hierbei habe ich weitaus in der Mehrzahl der Fälle die Resistenz auch nach der ersten Methode Prof. Janowsky's bestimmt, nur habe ich nicht nur den Procentgehalt des Blutes an einer 0,4proc. Lösung gegenüber resistenten Blutkörperchen bestimmt, sondern auch den Procentgehalt der sich in einer 0,3proc. Lösung nicht auflösenden Blutzellen. Ich habe ausser der 0,4proc. gerade letztere Lösung gewählt, weil ich bei früheren Untersuchungen gefunden, dass diese Lösung die interessantesten Resultate ergiebt, da sich in ihr alle Blutzellen eines normalen Menschen im Verlaufe von 5 Minuten lösen.

Ich habe mich nicht nur auf die neue Methode beschränkt, da bei Benutzung von zwei verschiedenen Methoden die Resultate an Zuverlässigkeit gewinnen müssen.

Ich muss jedoch gleich hier vorweg nehmen, dass man a priori eine vollkommene Uebereinstimmung der mit diesen zwei Methoden erhaltenen Resultate nicht erwarten konnte, da in einem Falle die hypoisotonischen Lösungen im Verlaufe von 5 Minuten, im zweiten im Verlaufe von nur mehreren Secunden auf die rothen Blutkörperchen einwirken. Ausserdem ist bei der neuen Methode der Einfluss der Oligocythämie auf das Resultat der Bestimmung vollkommen beseitigt, wogegen die alte Methode bei Untersuchung eines an Blutkörperchen armen Blutes den Resistenzgrad niedriger, als er in Wirklichkeit ist, angiebt.

Bevor ich die Resultate meiner Beobachtungen zusammenstelle, muss

ich auf die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über Resistenz der rothen Blutkörperchen bei malignen Neubildungen hinweisen.

Auf die Untersuchungen Maragliano's[1]) werde ich nicht näher eingehen, da er die Resistenz nicht gegen hypoisotonische Salzlösungen, sondern gegen andere physikalische Agentien, wie hohe Temperatur, Druck, Trockenheit u. s. w., untersucht. Er fand unter Anderem herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten auch bei Carcinomatösen. Bei Urcelay[2]) habe ich den Hinweis gefunden, dass auch Malassez eine Herabsetzung der Resistenz der Erythrocyten bei Carcinom beobachtet hat, doch konnte ich in den Arbeiten Malassez's[3]) darüber nur Folgendes finden: Chez les cancéreux les globules sons très altérables dans le sérum artificiel que j'emploie, ce qui est en rapport avec la grande quantité d'urochrome que l'on trouve habituellement dans les urines de ces malades[4]).

In einem gewissen Widerspruch mit den Resultaten Maragliano's und Malassez' stehen die Resultate Chanels[5]), welcher in 3 Fällen von Oesophaguscarcinom eine erhöhte Resistenz der Erythrocyten gegen hypoisotonische Salzlösungen fand.

Diesen Widerspruch erklärt Urcelay dadurch, dass Chanel die Resistenz bei solchen Patienten bestimmt hat, bei welchen das Neoplasma eine Speiseröhrenverengerung herbeigeführt hatte; hier wurde die Resistenz also durch zwei Momente beeinflusst: das Neoplasma und die unzureichende Ernährung, welche nach Ansicht Urcelay's die Resistenz erhöht. Bei den Kranken Chanel's überwog Urcelay's Meinung nach der Einfluss der Unterernährung. In Wahrheit verhält es sich wahrscheinlich, wenigstens was die Resistenz hypoisotonischen Salzlösungen gegenüber betrifft, gerade umgekehrt, was weiter unten ausführlich begründet werden soll. Der Widerspruch zwischen den Resultaten Maragliano's und Malassez's einerseits und Chanel's andererseits lässt sich dadurch erklären, dass sie die Resistenz ganz verschiedenen Agentien gegenüber geprüft haben: Chanel gegen hypoisotonische Salzlösungen, Maragliano gegen Austrocknen, Druck u. s. w. Malassez prüfte, wie lange sich die Erythrocyten in seinem „künstlichen Serum" nicht lösten.

---

1) Berl. klin. Wochenschr 1887, S. 797, und Archives ital. de Biologie. 1893. p. 55.

2) l. c.

3) Progrès méd. Paris 1872. De la numération des globules rouges. Thère de Paris 1873.

4) Das „künstliche Serum" Malassez's besteht, wie bekannt, aus einer Lösung gleicher Mengen NaCl und Na_2SO_4 vom specifischen Gewicht 1020, welche im Verhältniss von 3 : 1 mit einer Gummiarabicumlösung vom selben specifischen Gewicht verdünnt ist.

5) l. c.

Ausser diesen Autoren hat jüngst Vaquez[1]) auf dem 13. internationalen Congress für Medicin in seinem Referat über die Resistenz der rothen Blutzellen auf einen Fall von Sarkom des Unterkiefers mit stark ausgesprochener Kachexie hingewiesen, in dem er sowohl mit Hülfe der Methode Hamburger's, als auch mit der ersten Methode Prof. Janowsky's eine starke Steigerung der Resistenz constatiren konnte.

Wie schon angegeben, hat Prof. Janowsky mit Hülfe seiner neuen Methode bei mehreren Carcinomkranken und mehreren an Magenkrankheiten (mit Ausnahme des Carcinoms) leidenden Patienten die Resistenz der Erythrocyten gegen Herabsetzung des osmotischen Druckes der sie umgebenden Flüssigkeit geprüft. Ich lasse die Ergebnisse dieser Beobachtungen folgen:

No.	Name	Diagnose	Wieviel Zwanzigtheile eines Kubikcentimeters der 0,2 pCt.-NaCl-Lösung man bis zur Aufhellung der Mischung hinzugiessen musste	Resistenzgrad der Erythrocyten pCt.
73	Kostromitinoff .	Carcinoma hepatis	6	0,3250
84	Semenoff . . .	Cancer renis	7,5	0,3143
91	Perzoff	Neoplasma hepat.	9	0,3052
94	J. Grigorjeff . .	Tumor abdominis	10	0,3000
	S.	Carcinoma ventriculi	8	0,3111
26	Smirnoff . . .	Ulcus ventriculi	3	0,3538
29	Grigorjeff . . .	Dilatatio ventriculi	3	0,3538
37	Antschuk . . .	Catarrh. ventr.	3,5	0,3480
	K.	Ulcus ventriculi	2	0,3666
	A.	Ulcus ventriculi	4	0,3428

Die Resultate meiner Untersuchungen habe ich in den Tabellen I und II zusammengestellt.

Aus der Tabelle I ergiebt sich, dass der Resistenzgrad der Erythrocyten bei 17 an Magenkrebs leidenden Patienten von 0,3428—0,2909 pCt. schwankte und im Durchschnitt 0,3125 pCt. entsprach.

Wenn man berechnet, wie oft der oder jener Resistenzgrad bei Magencarcinom beobachtet wurde, so ergiebt sich, dass die Resistenzgrade

0,3428—0,3250 in 3 Fällen beobachtet wurden,
0,3250—0,3111 „ 5 „ „ „
0,3111—0,2909 „ 9 „ „ „

1) XIII. Congrès intern. de Médicine. Section d'anatomie pathologique. p. 343. Paris 1901.



Tabelle I.

No.	Die Initialen der Kranken	Zeit der Untersuchung	Diagnose	Complicationen und andere Bemerkungen
1	Z. G.	6. Septbr. 10. „	Carcinoma pylori	Tumor nicht palpabel
2	A. B.	15. Februar	do.	Tumor palpabel. Tuberculosis chron. apicum pulm.
3	M. M.	1. Juni	do.	Tumor kaum palpabel
4	M. K.	14. Septbr. 2. October	do. (Section)	Tumor anfangs nicht palpabel. HCl +
5	S. S.	29. „ 31. „ 27. Novbr.	Carcinoma ventriculi	Tumor palpabel. HCl +
6	E. A.	8. April 11. „ 27. „ 10. Mai	do.	Tumor palpabel
7	M. B.	13. Novbr. 20. „	Carcinoma pylori. Gastroenteros. den 28. November	Tumor nicht palpabel
8	W. K.	29. Mai	Carcinoma ventriculi	Tumor palpabel
9	Ch. A.	6. Novbr. 4. Decbr. 8. Januar	Carcinoma ventr. cum metast. in hepate. (Section)	Tumor palpabel. Degenerat. amyloidea hepat. et renum
10	Ph. K.	12. April	Carcin. ventr. cum metast. in hepate	Tumor palpabel
11	A. T.	9. Mai	do.	do.
12	A. M.	15. Februar	Carcin. ventr. et hepatis (Section)	Nur die vergrösserte Leber palpabel. HCl +
13	A. K.	7. Januar 21. „	Carcin. pylori (primarium) hepat. col. trans., pancreat. et omenti. (Section)	Tumor palpabel. Nephritis chron.
14	J. E.	7. April 24. „	Carcin. ventr. cum metastas. in hepat. et gland. lymph. (Section)	Tumor palpabel. Abscessus pancreatis
15	J. A.	7. „ 21. „ 8. Mai	Carcin. ventr. cum metastas. in hepat. (Section)	Tumor palpabel. Ulcera duodeni et jejuni, peritonit. subacuta purulenta partial. et totalis
16	S. K.	12. Decbr. 14. „	Carcinoma ventriculi	Tumor palpabel. Peritonitis subacuta partialis
17	J. T.	11. Septbr. 16. „	do.	Tumor palpabel. Pleuritis exs. sin. (carcinomatosa?)
18	J. M.	5. „	Carcin. hepat. (primarium — ventriculi?)	—
19	K. W. A.	13. April	Carcin. hepat. et pancreatis. (Section)	—
20	M. W. A.	10. Januar	Carcin. hepatis primarium. (Section)	Peritonitis serosofibrinosa subacuta
21	N. B.	7. Mai	Carcinoma oesophagi	—



Tabelle I.

Die Resistenz der rothen Erythrocyten nach der neuen Methode Prof. Janowsky's.		Zahl der Blutkörperchen im cmm	Die Resistenz der rothen Blutkörperchen nach der alt. Methode. Procentgehalt des Blutes an Erythrocyten, die einer		Hämoglobin nach Fleischl	Blutkörperchenwerth	Zahl der weissen Blutkörperchen im cmm
Menge der zugegossenen 0,2 proc. Lösung in Zwanzigtheilen eines ccm	Concentration der Lösung im Moment des Klarwerdens der Mischung		0,4 proc. NaCl-Lösung gegenüber resistent sind	0,3 proc. NaCl-Lösung gegenüber resistent sind			
9,5	0,3025	2 825 000	59,4	6,7	35	0,62	6 625
12,0	0,2909	2 725 000	72,0	10,6	—	—	—
9,5	0,3025	4 170000	71,5	9,3	70	0,84	7 750
7,5	0,3143	2 820 000	—	—	55	0,88	11 120
7,25	0,3153	3 330 000	31,2	1,0	57	0,85	10 000
6,0	0,3250	3 360 000	27,1	0,75	60	0,92	14 400
9,0	0,3052	2 140 000	—	—	37	0,86	8900
10,0	0,3000	2 310 000	—	—	35	0,76	—
14,5	0,2816	2 000 000	—	—	27	0,67	—
6,0	0,3250	2 290 000	14,0	1,0	25	0,545	5 520
5,5	0,3290	2 480 000	17,1	1,1	25	0,50	—
4,5	0,3372	2 170 000	14,0	—	20	0,46	—
4,0	0,3428	2 550 000	13,2	0,6	18	0,35	—
5,5	0,3290	2 340 000	—	—	55	1,17	—
6,0	0,3250	2 670 000	—	—	57	1,07	—
11,0	0,2952	4 030 000	—	—	70	0,87	—
8,0	3.3111	1 453 000	36,8	3,0	20	0,69	7 750
8,0	0,3111	1 375 000	35,0	—	—	0,55	—
9,5	0,3025	1 370 000	42,1	5,1	15	0,55	—
6,0	0,3250	4 140 000	19,5	0,45	85	1,02	7 360
6,25	0,3226	4 620 000	—	—	85	0,92	8 880
5,5	0,3290	4 110 000	18,5	0,13	90	1,09	16 400
9,0	0,3052	3 700 000	45,6	2,6	65	0,88	8 880
9,5	0,3025	3 110 000	—	—	50	0,80	—
9,5	0,3025	2 590 000	37,6	1,4	40	0,77	7 520
11,0	0,2952	2 720 000	68,9	7,9	35	0,64	—
5,0	0,3333	2 830 000	10,2	—	50	0,9	7 520
6,5	0,3212	2 410 000	28,0	0,2	50	0,83	—
8,0	0,3111	1 990 000	—	—	30	0,75	—
9,0	0,3052	3 630 000	—	—	50	0,69	14 200
9,0	0,3052	3 500 000	49,7	7,2	40	0,64	—
9,0	0,3052	3 410 000	34,0	4,7	50	0,73	23 000
9,5	0,3025	3 920 000	46,4	6,7	62	0,81	27 700
15,0	0,2800	4 060 000	78,8	34,7	60	0,74	11 200
9,0	0,3052	3 750 000	46,4	0,9	85	1,13	17 760
15,0	0,2800	3 730 000	94,4	32,7	67	0,80	19 200
4,0	0,3428	4 700 000	—	—	60	0,64	—

No.	Die Initialen der Kranken	Zeit der Untersuchung	Diagnose	Complicationen und andere Bemerkungen
22	W. S.	31. October 23. Novbr.	Carcinoma cardiae. (Section)	—
23	A. R.	16. Septbr. 21. „	Carcinoma oesophagi	—
24	W. E.	7. Decbr. 27. „	do.	—
25	A. S.	15. Januar	do.	—
26	A. E.	24. Februar	do.	—
27	E. A.	21. Septbr.	Carcinoma cardiae	—
28	P. F.	27. „	Carcinoma oesophagi	—
29	G. R.	5. April 13. „ 13. Mai	do.	—
30	M. Z.	23. Februar 5. April	do. (Section)	Cystitis chron., Retentio urinae
31	S. W.	6. Mai	Carcinoma oesophagi cum metast. in hepat. (Section)	—

In 10 Fällen von Oesophaguscarcinom schwankte der Resistenzgrad der Erythrocyten von 0,3538—0,3052 pCt. und entsprach im Mittel 0,3303 pCt. Die allergrösste Resistenz, 0,2800 pCt., wurde in zwei Fällen von Lebercarcinom beobachtet, wobei in dem einen Falle der Leberkrebs, wie die Section ergab, primär war; in dem anderen Falle war ausser dem völligen Mangel der freien Salzsäure im Magensafte kein Symptom vorhanden, welches auf Carcinom eines anderen Organs hingewiesen hätte.

Da bis jetzt sowohl überhaupt als auch im Speciellen mit unserer Methode die Resistenz der Erythrocyten bei gesunden Individuen noch nicht genügend festgestellt ist, so können diese Zahlen nur Werth haben, wenn man sie mit dem Resistenzgrade der Erythrocyten bei anderen Krankheiten vergleicht. Da mich am meisten die Frage interessirte, welcher diagnostische Werth der Bestimmung der Resistenz der rothen Blutkörperchen bei Carcinom des Magens zukommt, so untersuchte ich die Resistenz der rothen Blutkörperchen bei 20 Patienten mit anderen Erkrankungen dieses Organs.

Die Resultate dieser Untersuchungen habe in der Tabelle II zusammengestellt. Aus derselben ergiebt sich, dass der Resistenzgrad bei den Er-



Die Resistenz der rothen Erythrocyten nach der neuen Methode Prof. Janowsky's		Zahl der Blutkörperchen im cmm	Die Resistenz der rothen Blutkörperchen nach der alt. Methode. Procentgehalt des Blutes an Erythrocyten, die einer		Hämoglobin nach Fleischl	Blutkörperchenwerth	Zahl der weissen Blutkörperchen im cmm
Menge der zugegossenen 0,2proc. Lösung in Zwanzigtheilen eines ccm	Concentration der Lösung im Moment des Klarwerdens der Mischung		0,4 proc. NaCl-Lösung gegenüber resistent sind	0,3 proc.			
5,0	0,3333	4 610 000	—	—	65	0,70	10 000
8,0	0,3111	4 400 000	—	—	70	0,77	—
3,0	0,3538	4 060 000	41,4	0,3	80	0,98	—
4,25	0,3403	4 620 000	57,3	0,1	—	—	—
5,5	0,3289	49 90 000	—	—	87	0,87	—
5,0	0,3333	5 010 000	8,4	0,13	80	0,99	6 880
3,5	0,3481	3 600 000	—	—	75	1,04	13 280
6,0	0,3250	3 550 000	15,9	0,2	70	0,98	14 080
5,0	0,3333	2 930 000	21,5	0,55	55	0,93	11 600
6,0	0,3250	4 180 000	38,7	2,0	50	0,60	6 600
4,0	0,3428	5 820 000	—	—	105	0,90	—
6,0	0,3250	4 130 000	24,5	0,2	70	0,85	—
6,5	0,3212	4 110 000	27,9	0,4	70	0,85	—
9,0	0,3052	2 940 000	28,2	0,6	70	1,20	6 480
6,0	0,3250	3 490 000	—	—	70	1,00	—
6,5	0,322	4 600 000	49,1	0,36	70	0,76	—

krankungen des Magens mit Ausnahme des Carcinoms von 0,3666 bis 0,3428 pCt. schwankt und im Durchschnitt 0,3470 pCt. ist[1]).

Was die mit Hülfe der alten Methode Prof. Janowsky's gewonnenen Resultate betrifft, so stimmen sie in den Grundzügen mit den mit der neuen Methode erhaltenen Resultaten gut überein, und werde ich mich deshalb in dieser Arbeit bei diesen Zahlen nicht weiter aufhalten.

Somit ergiebt sich, dass die Resistenz der Erythrocyten gegen Erniedrigung des osmotischen Druckes der sie umgebenden Flüssigkeit im Durchschnitt bei den an Magencarcinom Leidenden grösser ist als bei anderen Magenkranken. (0,3125 und 0,3470 pCt. resp. $\frac{7,9}{20}$ und $\frac{3,6}{20}$).

Wo haben wir die Ursache dieser Erscheinung zu suchen?

Wenn sich ein Carcinom im Magen entwickelt, so schädigt es die Hauptfunctionen dieses Organs meist schwer — die secretorische in den meisten Fällen, die motorische sehr oft; ausser dem exulcerirt der Magenkrebs meist früh und ermöglicht hierdurch das Eindringen verschiedener

1) Hierbei habe ich den Fall No. 8 N. S. nicht mitberechnet, da er durch Lungentuberculose complicirt ist.



Tabelle II.

No.	Die Initialen der Kranken	Zeit der Untersuchung	Diagnose	Die Resistenz der Erythrocyten nach der neuen Methode Prof. Janowsky's: Menge der zugegossenen 0,2 proc. Lösung in Zwanzigtheilen eines ccm	Concentration der Lösung im Moment des Klarwerdens der Mischung	Zahl der Blutkörperchen im cmm	Die Resistenz der rothen Blutkörperchen nach der alt. Methode. Procentgehalt des Blutes an Erythrocyten, die einer 0,4 proc. NaCl-Lösung gegenüber resistent sind	0,3 proc.	Hämoglobin nach Fleischl	Blutkörperchenwerth	Zahl der weissen Blutkörperchen im cmm
1	W. D.	21. Januar	Stenosis pylori (Section)	4,0	0,3428	4 080 000	2,9	0	70	0,86	–
2	A. B.	2. October	Stenosis pylori ex ulcere	4,0	0,3428	4 910 000	5,3	0	85	0,86	—
		5. Decbr.		4,0	0,3428	4 300 000	7,0	0	85	0,99	—
3	C. B.	25. Januar	Dilat. ventr. gastrosuccurhoëa Hyperaciditas	4,0	0,3428	3 920 000	2,6	0	85	1,09	5 760
4	M. D.	10. März	Ulcus ventriculi	4,0	0,3428	4 520 000	9,9	0	75	0,83	—
		6. Novbr.		3,75	0,3460	4 260 000	—	—	80	0,94	—
5	N. P.	22. Februar	do.	4,0	0,3428	5 080 000	27,9	0	825	0,81	5 280
6	M. P.	15. October	do.	3,0	0,3538	5 250 000	—	—	90	0,86	—
		17. „		3,5	0,3481	4 828 000	—	—	—	—	—
7	W. P.	7. März	Atonia et dilatatio ventriculi Hyperaciditas	4,0	0,3428	4 620 000	2,8	0	100	1,08	9 200
8	N. S.	22. Februar	Gastr. chronica Hypaciditas Tuberc. pulm.	4,75	0,3345	4 300 000	29,4	0,4	85	0,99	9 040
9	J. P.	29. Januar	Achylia gastrica	3,5	0,3481	4 340 000	7,5	0	100	1,15	9 600
		22. März		3,5	0,3481	4 370 000	—	—	100	1,15	—
10	A. R.	8. October	do.	3,75	0,3460	6 330 000	—	—	110	0,88	9 360
11	N. A.	30. „	do.	2,5	0,3600	4 180 000	—	—	92	1,10	5 000
		1. Novbr.		2,5	0,3600	4 110 000	—	—	85	1,04	—
12	A. B.	7. Januar	Hyperchlorhydria	4,0	0,3428	5 360 000	—	—	95	0,89	—
13	A. T.	2. Novbr.	Gastroptosis	2,0	0,3666	4 460 000	—	—	75	0,84	—
14	D. T.	10. Septbr.	Hyperchlorhydria	3,75	0,3460	3 393 000	2,2	0	85	1,10	6 400
		15. „		3,75	0,3460	3 373 000	2,9	0	77	1,03	—
15	P. L.	2. März	do.	3,5	0,3481	4 760 000	14,1	0	100	1,05	5 680
16	M. S.	11. October	Gastrosuccurhoëa, Hyperchlorhydr.	4,0	0,3428	4 960 000	—	—	90	0,90	10 560
17	W. S.	9. März	Gastralgia nervosa	4,0	0,3428	4 640 000	2,8	0	105	1,00	—
18	J. A.	7. Novbr.	Gastroptosis	2,0	0,3666	4 120 000	—	—	82	1,00	—
19	B. P.	20. October	Dyspepsia nervosa	3,5	0,3481	3 980 000	—	—	65	0,82	—
20	A. T.	1. Novbr.	Ulcus ventriculi	3,0	0,3538	4 250 000	—	—	85	1,00	—

Mikroorganismen in die Gewebe und die Aufsaugung verschiedener toxischer Stoffe in die Blut- und Lymphbahnen.

Wenn man daher bei Magenkrebs eine pathologische Allgemeinerscheinung beobachtet, so ist vor Allem die Frage zu entscheiden, ob diese Erscheinung durch das Neoplasma selbst hervorgerufen wird, oder seinen Grund in den eben erwähnten localen Functionsstörungen und Complicationen hat.

Dass die Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten beim Magenkrebs weder von der Schädigung der Secretion noch von der relativen motorischen Insufficienz noch von der Exulceration der Magenwand abhängt, wird dadurch bewiesen, dass die Resistenz nicht erhöht war in 3 Fällen von Achylia gastrica (Tab. II No. 9, 10, 11), 2. in 2 Fällen von gutartiger Pylorusstenose (Tab. II No. 1 und 2), 3. in 3 Fällen von Ulcus simplex (Tab. II No. 4, 5. und 6).

Was letzteren Punkt betrifft, so kann man erwidern, dass das Ulcus simplex keinen Einfluss auf die Resistenz der Erythrocyten ausübt, weil es, dank dem hohen Gehalt des Magensaftes an freier HCl bei dieser Krankheit, einem antiseptisch behandelten Geschwür entspricht; dass das Ulcus cacinomatosum dagegen, Dank der meist hierbei beobachteten Abwesenheit der freien HCl, einem unrein gehaltenen inficirten und eiternden Geschwür gleicht, und dass solche Geschwüre, wie jeder eine Allgemeininfection des Organismus befördernde Process, eine Resistenzerhöhung der Erythrocyten bedingen können. Diesen Einwand kann ich ich jedoch auf Grund zweier Fälle (Tab. I Fall 4 und 5) von Magenkrebs mit erhöhter Resistenz zurückweisen, bei denen der Gehalt des Magensaftes an freier HCl keineswegs herabgesetzt war und sich das Krebsgeschwür folglich unter denselben Bedingungen befand wie ein einfaches Magengeschwür.

Wenn folglich durch diese Complication des Magenkrebses die bei dieser Krankheit beobachtete Erhöhung der Resistenz nicht erklärt werden kann, so muss man andererseits zugeben, dass die circumscripte subacute Peritonitis, welche in den Fällen No. 14, 15 und 16 beobachtet wurde, wie alle mit Fieber einhergehenden entzündlichen Processe (Janowsky) bei der Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten in diesen Fällen mit betheiligt sein konnte.

Ausserdem kann man in einigen anderen Fällen von Magenkrebs die Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten auch solchen Complicationen zuschreiben, die in keinem directen Verhältniss zur Grundkrankheit stehen, so im 2. Falle der chronischen Lungentuberculose, im 17. Falle der exsudativen Pleuritis, (der übrigens höchstwahrscheinlich Krebsmetastasen in der Lunge oder Pleura zu Grunde lagen) und im 6. Falle der katarrhalischen Pneumonie.

Somit waren in 6 Fällen Complicationen vorhanden, welche zum

Theil die Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten in diesen Fällen verursachen konnten, — zum Theil, denn es müssen bei Magenkrebs noch andere Ursachen vorhanden sein, denen man die Resistenzerhöhung in den übrigen 11 offenbar uncomplicirten Fällen zuschreiben könnte. Diese Ursachen muss man im Neoplasma selbst suchen oder in den pathologischen Allgemeinerscheinungen, welche das Carcinom begleiten.

Von den Allgemeinerscheinungen, welche das Carcinom begleiten, sind durch entsprechende Untersuchungen festgestellt: der gesteigerte Eiweisszerfall [Fr. Müller, Klemperer, Gärtig- von Noorden[1])] und die Anaemie [Bierfreund[2])].

Hängt nun die Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten gegen hypoisotonische Salzlösungen von diesen Erscheinungen ab, oder hat sie gleich ihnen, ihren Grund in der Krebsneubildung selbst?

Dass der Reichthum des Blutes an rothen Blutkörperchen und Hämoglobin einerseits und die Erhöhung der Widerständsfähigkeit der Erythrocyten gegen Erniedrigung dec osmotischen Druckes andererseits in keinem causalen Verhältniss sich befinden, wird bewiesen durch die Abwesenheit eines Parallelismus zwischen diesen Erscheinungen sowohl bei Carcinom als auch bei anderen Krankheiten, die mit einer Resistenzerhöhung der rothen Blutkörperchen einhergehen.

Zwischen dem gesteigerten Eiweisszerfall und der Resistenzerhöhung der Erythrocyten ist der Parallelismus schon grösser. Sowohl jene, als auch diese Erscheinung wird bei allen Infectionskrankheiten und auch in den weitaus meisten Fällen von Carcinom beobachtet. Doch gerade beim Icterus, wo die Resistenzerhöhung am grössten ist (Chanel, Limbeck, Janowsky) ist der Eiweisszerfall nach den Untersuchungen Fr. Müller's und Rickes[3]) nicht erhöht.

Hieraus folgt zweifelsohne, dass jedenfalls die Resistenzerhöhung nicht immer vom gesteigerten Eiweisszerfall abhängt, und darum erscheint die Annahme vollkommen gerechtfertigt, dass auch beim Magencarcinom diese Erscheinungen in keinem causalen Verhältnisse stehen, vielmehr gleich der Anaemie auf diese oder jene Weise durch den carcinomatösen Process selbst hervorgerufen werden.

Nach der gegenwärtig herrschenden Hypothese werden beim Carcinom sowohl der gesteigerte Eiweisszerfall und die Anaemie als auch andere verhältnissmäsig viel seltenere Erscheinungen, wie Fieber[4]) [Freudweiler[5])] und Coma, durch toxische Stoffe verursacht, welche sich

1) Cit. nach v. Noorden. Pathologie des Stoffwechsels. 1893.

2) Arch. f. klin. Chirurgie 1891. Bd. 41.

3) Cit. nach v. Noorden.

4) In Fällen von Magenkrebs, ohne jegliche Complicationen und mit noch nicht ulcerirtem Neoplasma.

5) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. LXIV.



im Neoplasma selbst bilden und in den Säften der betreffenden Kranken circuliren.

Diese toxischen Stoffe, wenn sie in grösserer Menge im Blut vorhanden sind, verursachen nach der Annahme Prof. Janowsky's auch die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegen hypoisotonische Lösungen.

Dieser Annahme gemäss müsste in dem Maasse, wie der Krankheitsprocess fortschreitet, auch die Resistenzerhöhung zunehmen. Thatsächlich konnte ich in einigen Fällen, die ich längere Zeit hindurch zu beobachten Gelegenheit hatte und in denen keine Complicationen vorhanden waren, (Tab. I Fall No. 5 und 9) eine progressive Erhöhung der Resistenz in dem Maasse, wie sich das Leiden dem letalen Ausgange näherte, constatiren. Auch war überhaupt die Resistenz bei denjenigen Kranken, welche noch in der Klinik starben, grösser, als bei den übrigen; ferner entsprach auch in den Fällen, wo die Ausbreitung des carcinomatösen Processes bei der Autopsie festgestellt wurde, die Erhöhung der Resistenz meist vollkommen der Grösse und der Ausbreitung der Neubildung.

Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass die Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten bei Carcinom der Grösse, der Ausbreitung der Neubildung proportional ist.

Ich wende mich jetzt zu der Frage, ob die Localisation der Neubildung einen Einfluss auf den Grad der von mir beobachteten Erscheinung hat: erfolgt bei Carcinom der Speiseröhre, des Magens und der Leber die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonischen Lösungen im gleichen Grade? Wie sich die Resistenz bei primärem Leberkrebs verhält, darüber habe ich kein Recht zu reden, da ich blos einen solchen Fall zu beobachten Gelegenheit gehabt habe. Was dagegen den Speiseröhrenkrebs betrifft, so war, wie aus der Tabelle I zu ersehen ist, die Resistenz nur in 7 von 10 Fällen erhöht und dabei durchschnittlich in geringerem Grade erhöht, als bei Magencarcinom. Dieser von mir gefundene Unterschied in der Resistenzerhöhung kann drei verschiedene Ursachen haben: es ist erstens möglich, dass ich die Resistenz bei den an Oesophaguscarcinom leidenden Patienten in einem früheren Stadium der Krankheit bestimmt habe, als bei den Patienten mit Magenkrebs; zweitens kann die Störung der Function dieses oder jenes Organs einen verschiedenen Einfluss auf die Resistenz ausüben; drittens ist es möglich anzunehmen, dass die carcinomatöse Neubildung auf Grund ihres Ursprungs aus flachem, Cylinder- oder Drüsenepithel verschiedener Organe der Qualität und Quantität nach verschiedene toxische Stoffe producirt und deshalb auch einen verschiedenen Einfluss auf die Resistenz der Erythrocyten ausübt. Was die erste Ursache betrifft, so kann ich nur darauf hinweisen, dass in drei Fällen von Oesophaguskrebs, die ich kurz



vor dem letalen Ausgange zu untersuchen Gelegenheit hatte, die Resistenz weniger erhöht war als in den entsprechenden Fällen von Magenkrebs. Die zweite Ursache, den verschiedenen Einfluss der Functionsstörung des vom Carcinom befallenen Organs auf die Resistenz, ist es schon schwieriger auszuschliessen. Bis zu einem gewissen Grade wäre dies möglich, wenn man die Resistenz bei Carcinom eines bestimmten Organs mit der Resistenz bei so zu sagen gutartigen dieselbe Functionsstörung hervorrufenden Erkrankungen dieses Organs vergleichen würde. Leider hatte ich keine Gelegenheit, die Resistenz der rothen Blutkörperchen bei Kranken mit gutartiger Oesophagusstenose zu untersuchen, und ich habe deshalb eigentlich kein Recht darüber zu reden, welchen Einfluss die Störung der Function des Oesophagus bei Carcinom dieses Organs auf die Resistenzerhöhung der Erythrocyten hat. Nichtsdestoweniger möchte ich auf folgende Möglichkeit, sich den Unterschied in der Resistenzerhöhung bei Krebs des Magens und des Oesophagus zu erklären, hinweisen: ohne Zweifel hat sowohl jenes als auch dieses Leiden chronische Unterernährung des Organismus zur Folge: das Carcinom des Magens in Folge der Störung der secretorischen und motorischen Function des Magens, der Speiseröhrenkrebs in Folge Oesophagusstrictur. Jedoch ist die Unterernährung bei letzterer Localisation des Carcinoms viel constanter, ihr Grad ist höher, und sie steht oft im Krankheitsbilde im Vordergrunde. Wie wir aus den Untersuchungen Prof. Janowsky's[1]) Gallerani's und Battazzi's[2]) wissen, hat Hunger und Unterernährung eine Erniedrigung der Resistenz der Erythrocyten zur Folge.

Diese Thatsachen gestatten folgende Annahme: die Resistenz der Erythrocyten ist bei Carcinom des Oesophagus nicht in dem Maasse wie bei Magenkrebs erhöht, weil die den Oesophaguskrebs begleitende Unterernährung auf die Resistenz einen entgegengesetzten Einfluss ausübt. Die Annahme wird, wie es scheint, durch folgende Beobachtung bestätigt: der Patient G. K. (s. Tab. I, No. 27) konnte bei seiner Aufnahme in die Klinik auch flüssige Speisen nicht herunterschlucken; die Resistenz erwies sich gleich 0,3428 pCt.; als unter dem Einflusse des Bougirens der Speiseröhre der Kranke auch breiige Nahrung zu sich nehmen konnte und an Gewicht zuzunehmen begann, erwies sich die Resistenz (8 Tage nach der ersten Untersuchung) 0,3250 pCt.

Welcher diagnostische Werth kommt nun unserem Symptom zu? Vor Allem muss ich darauf hinweisen, dass die Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten gegen Herabsetzung des osmotischen Druckes selbstverständlich keine für Magenkrebs specifische Erscheinung ist; gleich dem erhöhten Eiweisszerfall und der Anämie wird sie durch die toxischen

1) l. c. 1889.

2) cit. nach Janowsky (Mittheilungen aus der Kaiserlichen Militär-Medicinischen Akademie. 1900).



Producte des Carcinoms hervorgerufen und kann auch bei anderen pathologischen Processen, wie z. B. beim Icterus, bei der Infection, vorkommen.

Die Erhöhung der Resistenz verliert deshalb jede Bedeutung als differentialdiagnostisches Symptom des Magenkrebses, wenn der betreffende Fall durch die letztgenannten Erscheinungen complicirt ist.

Ist die Erhöhung der Resistenz ein Frühsymptom des Magenkrebses, ist es schon vorhanden, bevor Metastasenbildung in den nächstliegenden Organen eingetreten ist? Leider geben meine Beobachtungen auf diese Frage keine Antwort; absolut beweisend würden nur durch die Autopsie controllirte Fälle sein. Von den meinigen wurden bei der Autopsie nur im Falle No. 2 keine Metastasen gefunden; hier konnte jedoch die Erhöhung der Resistenz auch durch die chronische Lungentuberkulose bedingt sein.

Jedenfalls beweist die Thatsache, dass in vier Fällen (Tab. I, Fall No. 1, 3, 4, 7), wo der Tumor noch nicht palpabel war, schon eine Erhöhung der Resistenz zu constatiren war, darauf hin, dass das Symptom doch verhältnissmässig früh auftreten kann. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass in 3 Fällen von Pylosuscarcinom die Resistenz schon erhöht war, während der Magensaft stets noch beträchtliche Mengen freier Salzsäure enthielt.

Die Frage, wie häufig unser Symptom bei Magencarcinom vorkommt, kann natürlich auf Grund der wenigen vorhandenen Beobachtungen nicht entschieden werden.

In unseren 25 Fällen von anderweitigen Magenkrankheiten war die höchste beobachtete Resistenz 0,3428 pCt.

Wenn man demgemäss diese Zahl als die oberste Grenze der Norm ansieht, so war in unseren 22 Fällen von Magencarcinom die Resistenz in allen Fällen mit Ausnahme eines, also in ungefähr 95 pCt. aller Fälle erhöht.

Bei den klinischen Beobachtungen über die Resistenz der Erythrocyten drängt sich unwillkürlich die Frage auf: wie soll man sich die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegen Herabsetzung des osmotischen Druckes der sie umgebenden Flüssigkeit erklären? Ich behalte mir vor, an anderer Stelle auf diese Frage näher einzugehen. Hier will ich sie nur kurz berühren, soweit sie speciell die Resistenzerhöhung bei Magencarcinom betrifft. Am nächsten liegt folgende Erklärung dieses Vorganges:

Aus den bekannten Untersuchungen C. Schmidt's[1]) folgt, dass die rothen Blutkörperchen von ihren Bestandtheilen am leichtesten das Wasser an das Plasma abgeben und also wohl auch am leichtesten aus ihm auf-

1) cit. nach Limbeck. Pathologie des Blutes. S. 73—74.



nehmen. Nun ist es eine allgemein anerkannte Thatsache, dass bei den einfachen secundären Anaemien überhaupt und im Speciellen bei der carcinomatösen das Blutplasma verhältnissmässig wasserreicher wird. Diese beiden Thatsachen rechtfertigen die Annahme, dass bei der Carcinom-Anaemie die Erythrocyten Wasser aus dem Plasma aufnehmen — wasserreicher werden, und dass in Folge dessen der osmotische Druck in den Blutkörperchen sinkt. Hierbei werden sie natürlich weniger empfindlich gegen entsprechende hypoisotonische Lösungen, da ja die Differenz zwischen dem osmoischen Druck in den Blutkörperchen und der sie umgebenden hypoisotonischen Lösung geringer wird, und diese Differenz verursacht ja eben bei unseren Untersuchungsbedingungen den Austritt des Hämoglobins aus dem Stroma.

Dieser Erklärung widerspricht jedoch folgende Thatsache:

Man kann annehmen, dass bei einfachen secundären Anaemien die Hydrämie der Oligochromämie und Oligocythämie entspricht; es müsste also gemäss der gegebenen Erklärung bis zu einem gewissen Grade die Hämoglobinarmuth des Blutes und die Resistenzerhöhung der Erythrocyten parallel gehen, was nach meinen Beobachtungen keineswegs der Fall ist. Ausserdem müsste ja die Resistenz dann auch bei einfachen secundären Anaemien nicht carcinomatösen Ursprungs erhöht sein. Dass dies nicht der Fall ist, beweisen folgende Beobachtungen zweier Fälle von einfacher chronischer Anaemie (im zweiten Falle war auch Oedem vorhanden).

I. K. P.	Zahl der Erythrocyten	2 235 000
	Hämoglobingehalt	27 pCt.
	Blutkörperchenwerth	0,61
	Resistenzgrad	0,3428 pCt.
II. S. S.	Zahl der Erythrocyten	2 110 000
	Hämoglobingehalt	20 pCt.
	Blutkörperchenwerth	0,48
	Resistenzgrad	0,3403 pCt.

Es ist also die Annahme, dass der Resistenzerhöhung der Erythrocyten bei Magenkrebs rein osmotische Erscheinungen zu Grunde liegen, nicht genügend gerechtfertigt.

Wie schon bemerkt, nimmt Prof. Janowsky an, dass die Resistenzerhöhung der Erythrocyten bei Magencarcinom durch die Einwirkung der toxischen Producte des Neoplasmas auf die Blutkörperchen bedingt sei. Wie man sich diese Einwirkung vorstellen soll, — auf diese Frage kann ich als Antwort nur folgende Hypothese aufstellen.

In der carcinomatösen Neubildung werden giftige Stoffe gebildet, welche im Blut und in den Säften des Organismus circulirend, unter Anderem den gesteigerten (toxogenen) Eiweisszerfall hervorrufen und auch hämolytisch wirken. Die unmittelbare Folge der Hämolyse ist die carcinomatöse Anaemie (und Urobilinurie), die weitere Folge, welche eine Reaction des



Organismus gegen die Zerstörung der Erythrocyten darstellt, ist die Erhöhung der Resistenz letzterer gegen das hämolytisch wirkende Gift. Die Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten gegen das hämolytische Gift des Carcinoms hat auch eine Erhöhung der Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen Erniedrigung des osmotischen Druckes zur Folge.

Ich gebe zu, dass diese Hypothese zu schwach durch Thatsachen gestützt ist, doch möchte ich ihr nicht völlig die Existenzberechtigung absprechen, da ihr vielleicht heuristischer Werth zukommt.

Anmerkung bei der Correctur: Seit der Absendung des Manuscriptes an die Redaction (Januar 1902) sind, so viel ich weiss, zwei Arbeiten erschienen, die zu meiner in Beziehung stehen. In der einen, welche mir leider nur im Referat zugänglich war, berichtet Veyrassat (Lyon médical, 1902, No. 25) über die Resultate der Bestimmung der Blutkörperchenresistenz in 3 Fällen von Biermer'scher Anämie und 4 Fällen von Magenkrebs. Während die Resistenz (gemessen nach der Methode Chanel) in ersteren Fällen stets niedriger als normal war, fand er sie bei Magenkrebs erhöht oder normal und schlägt vor, dieses Factum bei der Differentialdiagnose der betreffenden Krankheiten zu verwerthen.

In der zweiten Arbeit, einem Vortrage Vaquez's in der Société de Biologie in Paris vom 26. Juli 1902, erklärt dieser Autor die Resistenzerhöhung der Erythrocyten bei Icterus auf Grund eigener Untersuchungen durch ungefähr dieselbe Hypothese, die ich am Schluss meiner Arbeit aufstelle und die ich inzwischen in einer anderen Arbeit ausführlicher entwickelt habe. („Ueber die Erhöhung der osmotischen Resistenz der rothen Blutkörperchen bei einigen pathologischen Zuständen". Mittheilungen der Militär-Medicinischen Akademie. 1902. Maiheft. p. 465. Russisch).



V.

Aus der Königl. Universitäts-Poliklinik zu Berlin (Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator) und dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts (Prof. Dr. Salkowski).

Ueber spontane Lävulosurie und Lävulosämie.

Von

Privatdocent Dr. **Heinrich Rosin** und cand. med. **Ludwig Laband.**

I.

Jemehr die Lehre von den Kohlehydraten in der organischen Chemie sich erweitert und zur Auffindung neuer Körper führt, um so complicirter gestalten sich auch die chemischen Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels und besonders seiner Anomalien beim Diabetes mellitus. Durch die Arbeiten verschiedener Autoren sind neben der Glykose bereits eine Reihe anderer Kohlehydrate im diabetischen Harn aufgefunden worden. Ist deren Antheil an der Stoffwechselanomalie im Vergleich zum Traubenzucker auch meist gering, so verdient er dennoch ein Interesse als ein Zeichen dafür, dass die Verhältnisse auf diesem Gebiete noch complicirter sind, als man früher vermuthet hat.

So ist zuerst von E. Salkowski und dann von Külz und Vogel (1) auf die Ausscheidung von Pentosen beim Diabetes, von Paul Mayer (2) auf die Zunahme der gepaarten Glykuronsäuren hingewiesen worden, und Rosin (3) hat gezeigt, dass im diabetischen Harn auch Kohlehydrate, die nicht gährungsfähig sind, in abnormer Menge sich finden, deren Natur noch nicht sicher festgestellt ist (thierisches Gummi nach v. Alfthan (4).

In Nächstfolgendem wollen wir nun den Nachweis führen, dass im diabetischen Harn sehr häufig neben Dextrose Lävulose zur Ausscheidung kommt und zwar in einer oft so beträchtlichen Menge, dass sie volle Beachtung verdient. Da wir sie auch im Blutserum in solchen Fällen gefunden haben, so muss der Fruchtzucker als ein weiterer wichtiger Factor in der diabetischen Stoffwechselstörung die Aufmerksamkeit fernerhin auf sich lenken.

Fruchtzucker ist im diabetischen Harn bisher nur selten beobachtet und niemals sicher als solcher nachgewiesen worden. So konnte

Ventzke (5) eine Linksdrehung von $1\frac{1}{2}^0$ bei einem Harne, der durch Hefe in lebhafte Gährung gerieth, feststellen; möglicherweise lag hier Diabetes und Fructosurie vor. Ein weiterer Fall, von Zimmer (6) und Czapek beschrieben, könnte vielleicht hierher gehören. Der betreffende Harn drehte nach Czapek's Untersuchungen stets links, anfangs 1,47°, zuletzt 0,17°; die Ziffern der Titrirung mit Fehling'scher Lösung ergaben anfangs 9,8, zuletzt weniger als 1 pCt. Traubenzucker entsprechende reducirende Substanz. Freilich ist Fruchtzucker hier nicht mit Bestimmtheit nachgewiesen. Ein von Worm-Müller (7) beobachteter Fall von Linksdrehung des Harns, die so viel betrug, als bei Rechtsdrehung einem 0,3—0,5 proc. Gehalt an Dextrose entsprochen hätte, kann kaum hier in Betracht gezogen werden, da der Harn nach der Titration nur 0,3 pCt. Zucker enthielt. Vielfach erwähnt ist ein von Seegen (8) beschriebener Fall von intermittirendem Diabetes. Hier trat die linksdrehende Substanz gewöhnlich dann auf, wenn der Patient reichlich Kohlehydrate zu sich nahm. Der Harn drehte 1,5° nach links, reducirte Fehling'sche Lösung und zeigte keine Linksdrehung nach der Vergährung. Seegen nahm an, dass Fructose vorläge; allein Külz (9), der den Fall nachuntersuchte, glaubte Fructose ausschliessen zu müssen, weil unter anderen dagegen sprechenden Gründen Bleizucker die fragliche Substanz grösstentheils ausfällte, was bekanntlich weder bei Dextrose noch Fructose geschieht. Doch scheint, da auch die Seliwanoff'sche Reaction (s. u.) deutlich positiv war, dass hier Fructose vorlag. Hierher zu rechnen sind vielleich noch Fälle von Carles (10), der in einem Harn eine Linksdrehung von 1,93° fand -- allerdings ist die linksdrehende Substanz nicht näher charakterisirt —, und von Cotton (11), Personne (12) und Henninger, die in gewissen Harnen, namentlich in icterischen, einen linksdrehenden Zucker gefunden haben wollen (1,25 bis 2° Linksdrehung), endlich von P. Marie und Robinson (13), welche im Harne zweier Melancholiker Reduction und Linksdrehung, freilich ohne diabetische Symptome, feststellen konnten.

Während so die Zahl der Fälle in der Literatur, bei denen möglicherweise Lävulose spontan durch den Harn ausgeschieden wurde, ausserordentlich gering ist, so ist neuerdings alimentäre Lävulosurie, d. h. solche nach reichlicher Fruchtzuckereingabe, öfters beschrieben worden. Strauss (14) hat zuerst darauf hingewiesen, dass alimentäre Fructosurie ein Zeichen von Lebererkrankung ist; Fructose wird sonst bekanntlich leicht und selbst vom Diabetiker ziemlich gut assimilirt oder, wenn nicht assimilirt, als Dextrose zur Ausscheidung gebracht. Eine Ausnahme hiervon machen nach Strauss die Lebererkrankungen, wenn dem Körper Lävulose in sehr reichlicher Menge zugeführt wird. Es bleibt hier die Polymerisation der Fructose zu Glykogen aus und der Fruchtzucker kommt in den Harn.



Wir selbst wurden aus folgenden Erwägungen zu der Stellung der Frage veranlasst, ob im diabetischen Harn nicht neben Traubenzucker noch ein anderer gährungsfähiger Zucker, und zwar Lävulose, vorkommt.

Beschäftigt mit der Untersuchung der nach der Baumann'schen Methode dargestellten Benzoylester diabetischer Harne vor und nach der Vergährung waren wir auf eine bemerkenswerthe Thatsache gestossen, die wir am besten an einem Beispiele erläutern können. Wir untersuchten zwei diabetische Harne bezüglich ihrer Estermenge vor und nach der Vergährung. Es zeigten sich da z. B. folgende Resultate:

	Menge	Spec. Gewicht	Traubenzucker (Polarisation)	Tagesmenge des Traubenzuckers	Estermenge vor der Vergährung	Estermenge nach der Vergährung
Harn I	2162 ccm	1027	3,8 pCt.	82,15 g	95,5 g	44 g
Harn II	3050 „	1022	2,0 „	61,00 g	117,3 g	28 g

Man sieht zunächst aus der Tabelle, dass schon vor der Vergährung der zuckerärmere Harn mehr Kohlehydrate ergab als der zuckerreichere. Nach der Vergährung aber zeigt der zuckerreichere umgekehrt mehr Ester. Man hätte erwarten müssen, dass, wenn schon vor der Vergährung der zuckerärmere Harn reicher an Estern war als der andere, dies nach der Vergährung in um so höherem Grade hervortreten musste. Da dies nicht der Fall war, so konnte daran gedacht werden, dass in dem traubenzuckerärmeren Harn, der vor der Vergährung sehr viel Ester, nach der Vergährung so wenige ergeben hatte, noch eine andere gährungsfähige Substanz enthalten war, die der Polarisationsapparat als rechtsdrehende nicht angezeigt hatte, die jenen erheblichen Verlust an Estern nach der Vergährung bedingt hatte. Dies konnte möglicherweise Lävulose sein[1]).

1) Die Annahme, dass obige Differenz etwa in der Methode zu suchen sei, dass also die Baumann'sche Methode nicht genügend quantitativ arbeitet, musste aus verschiedenen Gründen zurückgewiesen werden. Erstens hat Baumann (15) und seine Schule (16) die Methode bekanntlich quantitativ bestens verwerthen können. Ferner hat erst kürzlich Späthe (17) im hiesigen Zuntz'schen Laboratorium auf Veranlassung des einen von uns an Thierversuchen die Verlässlichkeit der Methode für gröbere Daten nachweisen können, und schliesslich sind die Unterschiede der oben angeführten Werthe, die wir übrigens an der Hand zahlreicher Beispiele noch vervielfältigen könnten, so bedeutende, dass sie der Methode, die freilich, wie Reinbold jüngst angegeben hat, nicht für feinere Bestimmungen genügt, nimmermehr zur Last gelegt werden können. Es käme dann noch ein Einwand gegen unsere Schlussfolgerungen aus obigen Daten in Betracht. Man könnte nämlich an Mitvergährung sonst nicht gährungsfähiger Kohlehydrate denken, die in dem zweiten Harn stärker war als in dem ersten. Unreine Hefe bringt z. B. nach Salkowski (18) auch Pentosen zur Vergährung. Es hätten also gewisse Kohlehydrate des Harns, die nicht gährungsfähig sind und die, wie erwähnt, im diabetischen Harn reichlich vorkommen, im Fall II mehr als im Fall I durch Mitvergährung sich verflüchtigt. Dieser Einwand hätte allerdings ohne unsere weiteren Untersuchungen nicht widerlegt werden können.



Wir sind nun zur weiteren Feststellung der Frage nach Vorkommen von Lävulose dazu übergegangen, an einer Reihe von diabetischen Harnen die Seliwanoff'sche Reaction anzustellen. Diese Reaktion (feuerrothe Färbung nach Erhitzen von gleichen Theilen Harn, rauchender Salzsäure und einigen Körnchen Resorcin) tritt nur bei solchen Zuckerarten bekanntlich auf, welche ihrer chemischen Constitution nach zu den Ketosen gehören, (Fruktose, Mannose), während die Aldosen, (hierzu gehören die meisten Zucker) die Reaction nicht geben. Allerdings geben die Ketosen aller Reihen, auch Ketosäuren nach C. Neuberg[1]) (26) die Seliwanoff'sche Reaction; doch darf dieselbe im Harn auf Fruchtzucker bezogen werden, so lange hierin keine anderen Ketozucker mit Sicherheit aufgefunden sind. Freilich ist diese Probe äusserst empfindlich und quantitativ auch nicht einmal schätzungsweise zu verwerthen.

Wir erhielten nun bei einer grossen Zahl diabetischer Harne einen positiven Ausfall der Seliwanoff'schen Reaction. In allen Fällen war vorher die Reaction des Harns als sauer festgestellt worden (wie dies gewöhnlich bei diabetischen, unzersetzten Harnen der Fall ist); denn im alkalischen Harne wäre die Seliwanoff'sche Reaction bedeutungslos, da, wie Lobry de Bruyn (19) gezeigt hat, und wie C. Neuberg (20), in letzter Zeit nochmals Biekel und Bendix (21) betont haben, aus Dextrose durch Einwirkung von Alkali schon in der Kälte langsam Lävulose und Mannose sich bilden.

Fast ausnahmslos fanden wir die Seliwanoff'sche Reaction positiv in den zuckerreicheren Harnen, auch ohne gleichzeitige Acetonurie. Doch fehlte sie auch nicht in Fällen, in denen der Zuckergehalt zwischen 1 und 2 pCt. betrug. War sie hier schon seltener, so konnten wir sie bei einem Zuckergehalt unter 1 pCt. bisher nicht beobachten. Andererseits liess sich nicht feststellen, dass diejenigen Fälle, in denen sie positiv ausfiel, besonders schwer verliefen.

War nun auch so das Vorhandensein von Fruchtzucker neben Traubenzucker sicher gestellt, so war damit noch nicht festgestellt, wegen der Empfindlichkeit der Reaction, ob auch nur einigermaassen beachtenswerthe Mengen dieses Zuckers vorhanden waren.

Um auch den quantitativen Verhältnissen näher zu treten, schien uns folgender Weg geeignet: Man bestimmt die Differenz zwischen den Resultaten der Reduction mit Fehling'scher Lösung und der Rechtsdrehung mit Polarisation. Ist dieselbe erheblich, so bringt man eine Portion des eben untersuchten Harns zur Vergährung, bis weder Drehung noch Seliwanoff'sche Reaction mehr vorhanden ist. Ist nun auch die Reductionskraft dieser Harnportion gleichzeitig mit der Vergährung fast vollständig verschwunden, so muss die erwähnte Differenz auf Fruchtzucker bezogen werden; wir kennen keine andere reducirende

1) C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 564. 1901.



Substanz des Harns, welche vergährt und gleichzeitig Seliwanoff'sche Reaction giebt, ausser Fructose[1]).

Wir haben nun eine Reihe von diabetischen Harnen mit positiver Seliwanoff'scher Reaction nach diesen Gesichtspunkten hin untersucht. Als Beispiele wollen wir folgende 4 Fälle anführen:

Fall I. 60 jähr. Mann, mittelschwerer Diabetes; gutes Allgemeinbefinden; starke Adipositas; keine Acetonurie. Im Harne starke Seliwanoff'sche Reaction; Titration ergiebt 2,94 pCr., Polarisation 2,2 pCt. Nach der Vergährung: Seliwanoff'sche Reaction negativ, Polarisation: 0; Titration: Der Harn enthält weniger reducirende Substanz, als 0, 1 pCt. Traubenzucker entspricht. Differenz zwischen Titration und Polarisation (auf Traubenzucker bezogen) 0,74 pCt.

Fall II. Jugendlicher Diabetes, schon seit Jahren bestehend; trotzdem sehr gutes Allgemeinbefinden; Adipositas; keine Acetonurie. Starke Seliwanoff'sche Reaction im Harn. Titration ergiebt 4,7 pCt., Polarisation 4,2 pCt. Nach der Harnvergährung dasselbe Ergebniss wie in Fall I. Differenz 0,5 pCt.

Fall II. 48 jähr. Frau, gutes Allgemeinbefinden, guter Ernährungszustand; keine Acetonurie. Harnportion vom 21. 3. ergiebt: bei Polarisation 1,8 pCt., bei Titration 2,4 pCt., starke Seliwanoff'sche Reaction; nach Vergährung Befund wie in Fall I. Differenz 0,6 pCt. Harnportion vom 22. 3. ergiebt: bei Polarisation 2,0 pCt.; bei Titration 2,6 pCt.; starke Seliwanoff'sche Reaction; nach Vergährung dasselbe Ergebniss wie Fall I.; Differenz 0,6 pCt.

Fall IV. 46 jähr. Mann; schlechter Ernährungszustand; keine Acetonurie. Der Fall zeigte stets äusserst starke Seliwanoff'sche Reaction. Titration ergiebt 7,1 pCt., Polarisation 6,4 pCt., nach Vergährung Befund wie Fall I. Differenz 0,7 pCt.

In der folgenden Tabelle sind die hierzu gehörigen Daten von 16 Untersuchungen diabetischer Harne mit positiver Seliwanoff'scher Reaction angeführt.

Fall	Titration pCt.	Polarisation pCt.	Differenz (auf Traubenzucker bezog.)
1.	3,6	2,8	0,8
2.	6,25	5,4	0.85
3.	6,6	5,4	1,2
4.	6,0	5,2	0,8
5.	5,0	4,2	0,8
6.	7,8	6,4	1,7
7.	7,5	6,8	0,7
8.	6,9	6,0	0,9
9.	6,8	5,6	1,2
10.	6,9	5,6	1.3
11.	6,6	5,8	0,8
12.	6,8	5,8	1,0
13.	7,7	7,4	0,3
14.	7,4	7,0	0,4
15.	7,1	6,4	0,7
16.	6,2	5,6	0,6

1) Es könnte hier höchstens noch der Einwand gemacht werden, dass der Verlust der Reduktion nach der Vergährung auf „mitvergährende", d. h. an sich nicht gährungsfähige, reducirende Kohlehydrate zurückgeführt werden könnte, sodass die Lävulose selbst nur einen äusserst bescheidenen Antheil an der Reduction genommen hat. Die Widerlegung dieser an sich nicht wahrscheinlichen Annahme war allerdings erst nach Anwendung der Neuberg'schen Methode (s. später) möglich.

In allen Fällen obiger Tabelle wurde sodann, wie schon erwähnt, eine Portion des Harns vergohren und nach der Vergährung stets festgestellt, dass die Seliwanoff'sche Reaction geschwunden war, dass die Palarisation 0 betrug und dass die Titration eine geringere Reductionskraft ergab, als sie 0,1 pCt. Traubenzucker entspricht.

Man sieht aus obiger Tabelle, dass die Differenz zwischen Titration[1]) und Polarisation theilweise eine recht erhebliche war; zwar wurden durch Lävulose, also einer linksdrehenden Substanz, die Ziffern der Polarisation etwas herabgesetzt, da aber Lävulose die Fehling'sche Lösung nicht wesentlich schwächer reducirt als Dextrose, so waren immerhin z. Th. recht bedeutende Procente Fruchtzucker zu verzeichnen.

Dass diabetische Harne sehr häufig bei der Titration höhere Werthe als für die Polarisation geben, ist längst bekannt. Röhmann hat schon früher eingehender darauf hingewiesen, und kürzlich hat Hesse (22) wieder in einer Arbeit aus der Gerhardt'schen Klinik auf einen solchen Befund aufmerksam gemacht. Dass die Deutung solcher Differenzen durch das Auftreten von Fruchtzucker jedenfalls in einem grossen Theil der Fälle ihre Erklärung findet, das sei durch unsere Untersuchungen hiermit festgestellt. Andere bekanntere reducirende Substanzen des diabetischen Harns, wie Pentose oder Glykuronsäure, kommen nach den bisherigen Untersungen in viel zu geringer Menge vor, um ähnliche Differenzen erzeugen zu können.

Andererseits fanden wir in denjenigen Harnen, die keine Seliwanoff'sche Reaction ergaben, jene Differenz nicht. So ist es für uns sogar wahrscheinlich, dass Lävulose allein die Ursache dafür bildet.

Indessen schien es uns sehr erwünscht, aus solchen Harnen, bei denen wir das Vorkommen von Lävulose auf obige Weise nachgewiesen hatten, diesen Zucker direkt darzustellen. Es musste verlangt werden, falls es überhaupt eine Methode giebt, Fruchtzucker von Traubenzucker zu trennen, dass der Körper darstellbar war, wenn er wirklich in so erheblicher Menge vorkam. Nun hat C. Neuberg (23) jüngst ein einfaches Verfahren ausgearbeitet, welches Fructose auch aus Flüssigkeiten zur Ausscheidung bringt, die Dextrose und andere Zucker enthalten. Diese Methode beruht auf Anwendung von Methyl-Phenyl-Hydrazin. Dieses substituirte Hydrazin reagirt, wie Neuberg fand, nur mit Fructose, nicht aber mit Aldehydzuckern unter Bildung des Methyl-Phenyl-Osazons.

Es wurden deshalb 6 Liter diabetischen Harns (6,5 pCt. Polarisation), welche eine starke Seliwanoff'sche Reaction ergaben und bei denen die Differenz zwischen Titration und Polarisation 1,1 pCt. betrug, nach der Neuberg'schen Methode behan-

1) Es wurde stets mit frischbereiteter Fehling'scher Lösung titrirt und die bekannte Endreaction mit Essigsäure und Ferrocyankalium im Filtrat angewendet. Zur genauen Feststellung waren jedesmal 5—6 Titrationen nöthig.



delt. Wir danken an dieser Stelle Herrn Dr. Neuberg, Assistenten am chemischen Laboratorium des hiesigen pathologisehen Instituts für seine freundliche Unterstützung bei der Ausführung des Verfahrens. Der gesammte Harn (von saurer Reaction) wurde zur Syrupsconsistenz im Vacuum eingedampft, der Syrup 2 mal mit 2 l Alkohol extrahirt, die vereinigten Alkoholextrakte wiederum im Vacuum verdunstet, vom syrupösen Rückstande 58 g entnommen und eine möglichst concentrirte wässerige Lösung (in 50 ccm Wasser) hergestellt. Von der Mischung wurden 70 ccm genommen, welche, auf Grund der Titration mit Fehling'scher Lösung ca. 10 g Traubenzucker und davon mindestens 1 g Lävulose enthalten mussten auf Grund der festgestellten Differenz zwischen Reduktion und Polarisation. Es wurden nun zu jenen 70 ccm 22 g 50 proc. Essigsäure und die gleiche Menge Methyl-Phenyl-Hydrazin hinzugesetzt. Das Ganze wurde 24 Stunden stehen gelassen und, da nur ein geringer Niederschlag sich gebildet hatte, im Vacuum auf die Hälfte concentrirt. Es krystallisirten nunmehr aus der Flüssigkeit eine grosse Menge zunächst granatroth gefärbter, schöner Krystalle aus, die nach Absaugen in Alkohol nochmals gelöst und nach Entfärbung der Lösung mit Thierkohle umkrystallisirt wurden. Jetzt waren die Krystalle nach Waschen mit etwas Aether schön gelbroth gefärbt. Obwohl weder der ursprüngliche Harn mit Alkohol bis zur Erschöpfung extrahirt worden war, noch die Mutterlaugen, bei der 1. Krystallisation und auch bei der Umkrystallisation erschöpft waren, so betrug doch die Ausbeute noch 0,3 g. Dies liess auf eine beträchtliche Menge von Lävulose im Harn schliessen. Die Methyl-Phenyl-Hydrazinkrystalle der Lävulose wurden noch zur weiteren Feststellung der Identität im Neuberg'schen Pyridin-Alkoholgemisch gelöst und zwar 0,2 g in 10 ccm. Nachdem jetzt die bei dieser Concentration erforderliche Rechtsdrehung von 1,4 Minuten festgestellt worden war, wurden die Krystalle aus der Lösung durch Wasserzusatz wieder quantitativ gewonnen.

Es genügte uns natürlich, in einem der vielen Harne, bei denen wir Lävulose schon durch Titration, Polarisation, Seliwanoff'sche Reaction und die Verhältnisse nach der Gährung festgestellt hatten, noch das Neuberg'sche Verfahren in Anwendung zu ziehen.

Somit halten wir den Nachweis für erbracht, dass Lävulose in einem grossen Theil der Fälle von Diabetes mellitus neben Dextrose in beträchtlicher Menge zur Ausscheidung kommt.

Allein es schien uns von Bedeutung in solchen Fällen von diabetischer Fructorusie, auch das Blutserum der Untersuchung auf Fruchtzucker zu unterwerfen. Sind doch bereits im Blutserum neben Traubenzucker noch andere Kohlehydrate beobachtet worden, vor allem Glycuronsäure (Paul Mayer) welche zuweilen sogar Linksdrehung im Blute des Hundes [Lépine und Boulud (25, 26)] erzeugen kann.

Die Frage nach dem Vorkommen von Lävulose im Blutserum ist neuerdings insofern angeschnitten worden, als bei der sogenannten alimentären Lävulosurie danach gefahndet wurde. Neuberg und Strauss (24) haben bei dieser mittelst der Neuberg'schen Methode nachweisbare Mengen des Zuckers im Blute gefunden. Bei Hunden haben auch Lépine und Boulud (25) Lävulose nach Eingabe im Blutserum nachweisen können (mittelst Seliwanoff'scher Reaction und Linksdrehung).



Im Blutserum des Diabetikers ist hingegen, soweit uns be-Fannt, Lävulose noch nicht festgestellt worden.

Wir haben deshalb in einem unserer Fälle — im oben angeführten kall III — eine darauf hinzielende Untersuchung vorgenommen.

Das mittelst Aderlass gewonnene Blut wurde in gesättigter Sublimatkochsalzlösung aufgefangen, so dass ebenso viel Blut ins Messglas fliessen gelassen wurde, wie Sublimatlösung darin enthalten war. Nach gründlicher Mischung und Ausfällung wurde filtrirt. Das wasserklare Filtrat[1]) wurde auf Seliwanoff'sche Reaction untersucht, polarisirt, dann mit Schwefelwasserstoff zersetzt, filtrirt, durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbade vom Schwefelwasserstoff befreit, nach dem Erkalten mit kohlensaurem Natron in Substanz neutralisirt und mit Essigsäure schwach angesäuert. Diese essigsaure Lösung wurde nochmals mit Polarisation und Seliwanoff'scher Reaction geprüft, dann mit Hefe vergohren und schliesslich daraufhin untersucht, ob nunmehr Drehung und Seliwanoff'sche Reaction geschwunden war.

Es zeigte sich nun Folgendes: Das mit Sublimat vom Eiweiss befreite Serum ergab eine sehr starke Seliwanoff'sche Reaction, und die Polarisation ergab eine Linksdrehung von 0,4 pCt. (obwohl es sich um einen Diabetiker handelte, dessen Urin natürlich Rechtsdrehung ergab). Da mit Sublimatlösung doppelt verdünnt war, ausserdem im Coagulum noch Zucker zurückgeblieben war, so musste die Linksdrehung des unverdünnten, nicht ausgefällten Blutserums noch viel grösser gewesen sein, mindestens mehr als doppelt so stark. Umgekehrt, nach der Vergährung, war sowohl die Seliwanoff'sche Reaction völlig geschwunden, als auch jedes Drehungsvermögen der Flüssigkeit.

Es zeigt sich also, dass auch im Blutserum des Diabetikers erhebliche Mengen von Lävulose sich finden, und zwar so bedeutende, dass ihr Drehungsvermögen[2]) dasjenige des Traubenzuckers bei Weitem übertreffen kann. Es wäre von Interesse gewesen, durch Titration mit Fehling'scher Lösung einerseits und durch Polarisation andererseits des gesammten quantitativ gewonnenen Zuckers, die Beziehungen von Fruchtzucker zu Traubenzucker im Blutserum zu bestimmen. Hierzu reichte aber das Material nicht aus. Uns kam es zunächst nur auf den Nachweis grösserer Mengen von Fruchtzucker im Blutserum an; genaue quantitative Untersuchungen sollen in Zukunft vorgenommen werden.

1) Im zurückbleibenden Coagulum fand sich, wenn mit heissem Wasser noch ausgewaschen wurde, stets noch eine gewisse Menge von Zucker, der bei unseren Versuchen nicht mitbestimmt wurde, bei etwaigen quantitativen Untersuchungen aber nicht vernachlässigt werden darf.

2) Fruchtzucker dreht allerdings stärker nach links als Traubenzucker nach rechts.



Auch bleibt es für uns vorläufig noch eine offene Frage, wesshalb gewisse Diabetiker auch an Lävulosurie und Lävulosämie leiden; aus dem klinischen Befunde sind wir nicht in der Lage, irgend welche Schlüsse machen zu können. Vielleicht ist in solchen Fällen die Function der Leber abnorm, worauf wenigstens die Strauss'schen Untersuchungen über alimentäre Lävulosurie bei Lebererkrankungen hinweisen.

II.

Ein ganz besonderes Interesse, sowohl im Hinblick auf die vorstehenden Untersuchungen beim Diabetes, als auch an und für sich, dürfte ein Fall von Lävulosurie beanspruchen, bei der die Traubenzuckerausscheidung so minimal war, dass wir hier von einer Lävulosurie sprechen können.

Wir haben über den Fall in einer kurzen Mittheilung (26) bereits berichtet und wollen auf denselben an dieser Stelle nochmals eingehen, da wir noch einige weitere Untersuchungen angestellt haben.

Es handelte sich um eine 51jährige Arbeitersfrau Auguste P., welche am 30. November 1901 die Königl. Universitätsklinik aufsuchte. Ihre gegenwärtigen Klagen entsprachen denen der Diabetiker: brennendes Durstgefühl, starkes Hautjucken, namentlich Nachts, besonders an den Genitalien, rheumatische Beschwerden im Arm, Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit. Polyurie soll jedoch in letzter Zeit nicht bestanden haben (und konnte ebenfalls von uns nicht nachgewiesen werden). Früher dagegen soll der Urin in auffallend reichlicher Menge entleert worden sein. Auch familiär war die Patientin diabetisch belastet; eine Schwester ist vor 4 Jahren an Diabetes mellitus gestorben.

Anamnestisch liess sich sonst noch ermitteln, dass Patientin bis zu ihrer Verheirathung stets gesund gewesen ist, dass der Vater an Knochenfrass, die Mutter im Puerperium starb. Ein Bruder sowie eine Tochter der Pat. sind gesund. Zwei Kinder sind an Zahnkrämpfen gestorben. Ein Abort. (III). Pat. ist seit ihrer letzten Entbindung (schwere Zangengeburt) sehr stark geworden, klagt über Kurzathmigkeit, über die oben erwähnten Beschwerden, über Anschwellungen an den Füssen, seit Weihnachten 1901 auch über Schwerhörigkeit in Folge einer beiderseitigen acuten Ohrentzündung.

Der Status präsens ergiebt ausser Fettleibigkeit und dem zu schildernden Urinbefund sowie einer noch in Behandlung befindlichen doppelseitigen Trommelfellperforation nichts anderweitig Abnormes.

Urinbefund: Trommer'sche Probe positiv, lässt aber, soweit die Abschätzung (nach Jastrowitz) es erlaubt, auf nicht erhebliche Mengen Zucker schliessen (Gelbfärbung des Niederschlages, geringes Lösungsvermögen des Kupferoxydhydrats). Die Seliwanoff'sche Reaction ist auffallend stark. Die von uns zuerst polarisirte Harnportion ergab (auf Traubenzucker bezogen) eine Linksdrehung von 1,0 pCt.; da Fruchtzucker stärker dreht als Traubenzucker, so entsprach die Drehung ungefähr 0,6 pCt. Lävulose.

Der vergohrene Harn zeigte keine Linksdrehung mehr, keine Trommer'sche



Probe (nur Grünfärbung des blaugrauen Kupferoxydhydrat-Harngemischs), keine Seliwanoff'sche Reaction.

Damit war der Beweis erbracht, dass der Harn eine vergährbare, linksdrehende Substanz enthielt, entsprechend einem Zuckergehalt von mindestens 0,6 pCt.

Es handelte sich nun zunächst um die Frage, ob nicht etwa eine andere linksdrehende, gährungsfähige Substanz vorlag. Wir kennen eine solche im Harn nicht, besonders keine, die gleichzeitig die Seliwanoff'sche Reaction giebt, eine Reaction, die, wie erwähnt, nur für einen Ketozucker charakteristisch ist. Aber auch nicht direct gährende, aber wohl „mitvergährende" linksdrehende Substanzen, wenigstens soweit grössere Mengen in Betracht kommen, waren auszuschliessen, so z. B. die gepaarten Glycuronsäuren, da diese in einer Menge über 0,1 pCt. nicht mitvergähren (Carl Mayer). Wenn nun auch in unserem Harne die oben angeführten Reactionen im Wesentlichen auf Fructose zurückzuführen waren, so war damit noch nicht sicher gestellt, dass nicht neben Fruchtzucker auch noch grössere, über die Norm vermehrte Mengen von Dextrose vorhanden sein konnten. Die Linksdrehung konnte ja nur die Differenz zwischen vorhandenem Traubenzucker und Fruchtzucker darstellen; allerdings hätte dann sogar noch mehr Fructose im Harn gewesen sein müssen, als der obigen ungefähr bestimmten Ziffer entsprach. Diese Annahme war freilich wenig wahrscheinlich, schon auf Grund des Ausfalls der Trommer'schen Probe; denn letztere hätte (der Abschätzung nach) stärker auftreten müssen, wenn neben den nicht unerheblichen Mengen Fruchtzuckers noch reichlich Traubenzucker vorhanden gewesen wäre. Zur Entscheidung der Frage aber war ein Vergleich einer genauen Titration mit Fehling'scher Lösung einerseits und der Polarisation andererseits nöthig. Auch erschien es vortheilhaft, die Ergebnisse quantitativer Vergährung, soweit sie der gut arbeitende Lohnstein'sche Gährungssacharimeter[1]) gestattet, zu berücksichtigen und mit den Resultaten der Polarisation und Titration in Vergleich zu setzen.

Bevor wir aber auf die genauere Prüfung dieser Verhältnisse eingingen, hielten wir es für wichtig, zur allgemeinen Orientirung über die vorliegende Art der Anomalie des Kohlehydratstoffwechsels, der Patientin Fructose einzugeben, um so mehr, als die Kranke von auswärts gekommen war und nicht lange die Poliklinik besuchen konnte. Die weiteren Untersuchungen mussten wir uns für ihre Wiederkehr aufsparen.

Nachdem wir daher den Morgenharn vom 31. November geprüft und wiederum erhebliche Linksdrehung neben starker Seliwanoff'scher Reaction festgestellt hatten, erhielt die Patientin von uns um $9^1/_2$ Uhr Vormittags,

1) Derselbe, von Spaethe bereits empfohlen, hat sich auch auf der Gerhardt-schen Klinik bewährt (Hesse).



3 Stunden nach dem ersten Frühstück, 100 g reine, dextrosefreie Fructose (Schering). Halbstündlich wurde Urin entleert und derselbe mittelst Polarisation, Trommer'scher Probe und Seliwanoff'scher Reaction auf die fragliche Substanz hin untersucht. Es ergab sich hierbei die auffällige Thatsache, dass die Linksdrehung des Harns nicht zunahm, sondern im Gegentheil schwächer wurde. So fiel während der zwischen 10 h und 1 h halbstündlich durchgeführten Untersuchungen die Linksdrehung bis auf 0,2 pCt. herab.

Somit zeigte es sich, dass durch Eingabe von Fruchtzucker eine alimentäre Lävulosurie, die sich der spontanen hinzuaddirt hatte, nicht zu erzielen war. Die Verminderung der Linksdrehung konnte nun entweder auf Abnahme der ausgeschiedenen Fructosemenge oder auf Zunahme von Glukose bezogen werden. Leider konnte dies wegen der allzu spärlich ausgeschiedenen Harnportionen durch Titration nicht festgestellt werden. Immerhin war eine Vermehrung der Dextrose unwahrscheinlich, da die stets angestellte Trommer'sche Probe schätzungsweise nicht sehr bedeutende Quantitäten Zucker annehmen liess.

Der ohnehin schon eigenartige Fall wurde durch die Beobachtung zunächst noch räthselhafter und forderte zu weiterer Untersuchung auf. Die Patientin, welche bereits am Tage dieser letzten Untersuchung in ihre Heimath zurückgekehrt war, stellte sich nach Aufforderung am 2. Januar 1902 wieder bei uns ein. In ihrem Allgemeinbefinden hatte sich bisher nichts geändert. Was die Lebensweise anbetraf, so waren weniger Kartoffeln und Brot als bisher verzehrt worden, sonst hat sie gemischte Kost genossen. Die Klagen der Patientin waren die gleichen wie früher. Wir untersuchten sofort den Harn der Patientin, da wir ihr aufgetragen hatten, ohne Rücksicht auf die Tagesmenge eine grössere Quantität Urins zu sammeln und mitzubringen. Es ergaben 2100 ccm, die sie brachte, eine mässig ausgesprochene Trommer'sche Probe, starke Seliwanoff'sche Reaction und 0,5 pCt. Linksdrehung, auf Traubenzucker bezogen. 2500 ccm Harn, die Patientin am nächstfolgenden Tage, dem 3. Januar um 3 h Nachmittags brachte, ergaben neben starker Trommer'scher Probe und Seliwanoff'scher Reaction eine Linksdrehung von 1,2 pCt. Dieser Harn wurde mit Fehling'scher Lösung titrirt und ergab, auf Traubenzucker bezogen, 1,4 pCt. Die Polarisation hatte, wenn man das Ergebniss der auf Traubenzucker bezogenen Linksdrehung von 1,2 pCt. auf Fructose umrechnet, etwa 0,9 pCt. Fructose angezeigt, während die Titration eine geringe Menge, etwa 0,2 pCt. über den Fructosegehalt hinaus — Fructose reducirt Fehling'sche Lösung etwas schwächer als Dextrose — zeigte. Schliesslich wurden Proben beider Harnportionen zur Vergährung angestellt. Dieselben ergaben nach 24 h keine Linksdrehung, keine Seliwanoff'sche Reaction, keine deutliche Reduction.



Wir konnten also in diesem Falle beträchtliche Mengen von Fructose, geringe von Dextrose feststellen.

Es gelang uns nun noch fernerhin, mit Hülfe der bereits erwähnten Neuberg'schen Methode aus etwa 5 Ltr. Harn die Methylphenylhydrazinverbindung der Fructose in nicht unerheblicher Menge darzustellen und somit noch einen weiteren sicheren Nachweis des Vorhandenseins von Fruchtzucker zu erbringen.

Die Patientin erhielt nun am 4. Januar um $12^1/_2$ h zunächst 100 g Dextrose. Der Harn zeigte, stündlich untersucht, Linksdrehung, auf Traubenzucker bezogen,

von 0,8 pCt. um 1 h,	von 1,1 pCt. um 3 h,
„ 0,9 „ „ 2 h,	„ 1,0 „ „ 4 h.

Die einzelnen Harnportionen wurden wiederum mit Hefe im Brütofen zur Vergährung gebracht und zeigten dann keine Seliwanoff'sche Reaction mehr, desgleichen waren Trommer'sche Probe und Polarisation negativ.

Am 6. Januar erhielt die Patientin nunmehr 100 g Fructose. Die Ergebnisse der Linksdrehung, auf Dextrose berechnet, waren folgende:

von 0,4 pCt. um 1 h,	von 0,9 pCt. um 3 h,
„ 0,6 „ „ 2 h,	„ 0,7 „ „ 4 h.

Die Patientin liess jedesmal bei stündlicher Harnentleerung nur so wenig Urin, dass die Titration der einzelnen Harnportionen wiederum nicht durchzuführen war. Jedenfalls aber lehren die Versuche mit Dextrose sowohl wie mit Fructose, dass eine alimentäre Beeinflussung in erheblichem Grade durch Eingabe der beiden Zuckerarten nicht erzielt werden konnte. Es wurde bei Dextrosedarreichung eine augenfällige Verminderung der Linksdrehung nicht erreicht, und nach Laevuloseeingabe nahm die Linksdrehung nicht nur nicht zu, sondern sogar etwas ab (gegenüber 1,2 pCt. vor Eingabe), ein räthselhaftes Verhalten, das wir aber schon bei der ersten Darreichung von Fructose (s. o.) wahrgenommen hatten.

Wenn wir somit bis dahin bereits hatten feststellen können, dass die Fructosurie der Patientin eine eigenartige Kohlehydratstoffwechselanomalie vorstellte, die alimentär nicht zu beeinflussen war, so wäre uns vor Allem eine länger andauernde Beobachtungsreihe dieses so merkwürdigen Verhaltens sehr erwünscht gewesen.

Doch mussten wir dieselbe aufgeben, da die Patientin wiederum in die Heimath zurückkehren musste.

Allein noch einen wichtigen Punkt konnten wir während dieses zweiten Aufenthaltes der Patientin untersuchen und erledigen, die Frage nach dem Verhalten des Blutserums.



Gleich am ersten Tage dieser zweiten Untersuchungsreihe (2. Jan.) gewannen wir durch Aderlass 150 ccm Blut, versetzten es mit Sublimat-Kochsalzlösung (s. o.) und polarisirten. Das wasserklare Filtrat, das eine ausserordentlich starke Seliwanoff'sche Reaction ergab, zeigte eine Linksdrehung von 0,9 pCt. — auf Traubenzucker bezogen — an. Eine Portion desselben, nach der oben angeführten Methode vergohren, ergab weder Linksdrehung noch Seliwanoff'sche Reaction.

So liegt also hier ein Fall von Laevulosurie und Laevulosaemie vor, der, soweit die Literatur uns lehrt, in ähnlicher Weise noch nicht beobachtet worden ist. Doch wäre es möglich, dass solche Fälle häufiger sich finden, aber übersehen werden.

Wir empfehlen dringend, in allen Fällen von Diabetes mellitus, die Seliwanoff'sche Reaction anzustellen und bei positivem Ausfall zu polarisiren. Zwar wird hier wohl fast stets Rechtsdrehung beobachtet werden, auch wenn neben Dextrose Fructose vorhanden ist, wie in den oben angeführten Fällen, indessen hin und wieder wird doch einmal auf diesem Wege durch die Constatirung von Linksdrehung an Stelle der Rechtsdrehung eine reine oder überwiegende Laevulosurie festgestellt werden können.

Wir haben uns nun die Patientin für eine dritte Untersuchungsreihe am 15. März 1902 kommen lassen. Es lag uns vor Allem daran, den Einfluss von Laevulose auf die Ausscheidung im Harn bei ihr nochmals zu prüfen. Die Patientin blieb eine Woche in unserer Beobachtung. Sie hatte in der Zwischenzeit abstinent in Bezug auf Kohlehydrate gelebt; ihr Allgemeinbefinden hatte sich gebessert; zwar bestand noch etwas Durstgefühl, aber das Hautjucken hatte sich verloren, ebenso waren die rheumatischen Beschwerden und die Kopfschmerzen geschwunden.

Am ersten Tage der Untersuchung zeigte der Harn eine äusserst schwache Trommer'sche Probe, eine nur mässig starke Seliwanoff'sche Reaction; die Polarisation war 0, und die Titration ergab 0,16 pCt. (auf Traubenzucker bezogen). Wir liessen die Patientin nunmehr 2 Tage lang reichlich Kohlehydrate geniessen. Jetzt gab der Harn eine schwache Trommer'sche Probe, eine Linksdrehung von 0,15 pCt., ein Titrationsergebniss von 0,29 pCt. Die Ziffern waren also erheblich niedriger als früher und nicht geeignet, den Einfluss des Fruchtzuckers deutlich zur Anschauung bringen zu können. Immerhin mussten wir uns der Kürze der Zeit halber entschliessen, der Patientin am 19. März Fructose zu geben. Vor der Eingabe, um $9^1/_2$ h Vormittags wurde der Harn polarisirt und zeigte eine Linksdrehung von 0,3 pCt., also mehr als am Tage zuvor, und eine äusserst starke Seliwanoff'sche Reaction. — Es wurden nun stündlich die Harnportionen untersucht. Die Menge war, wie stets, nur gering und konnte wieder nur zur Po-

larisation, Seliwanoff'schen Reaction und Trommer'schen Probe verwendet werden; die Titration musste unterbleiben.

Die Ergebnisse waren folgende:

Zeit	Polarisation	Seliwanoff	Trommer
$10^1/_2$ h	0,4 pCt.	+	+ schwach.
$11^1/_2$ h	0,3 „	+	+ „
$12^1/_2$ h	0,1 „	+	+ „
$1^1/_2$ h	0,0 „	+	+ „

Ein alimentärer Einfluss der Fructose konnte auch hier nicht beobachtet werden. Im Gegentheil; die geringe anfängliche Steigerung der Linksdrehung, die aber nicht von Bedeutung war in Anbetracht der Steigerung, die schon vor dem Versuche zu constatiren war, liess bald rapide nach; wiederum dasselbe Phänomen, wie wir es auch bei den ersten Untersuchungen mit Laevuloseeingabe erhalten hatten. Ob an Stelle der Fructose vermehrte Dextrose sich bildete, konnte wegen Mangels an Material an den einzelnen Portionen zwar nicht ergründet werden, doch sprach, wie schon wiederholt hervorgehoben, der Ausfall der Trommer'schen Probe dagegen, vor Allem aber der Umstand, dass der Rest des Harns von diesem Tage, den wir sammeln liessen, bei der Polarisation keine Drehung zeigte, bei der Titration eine Reduction unter 0,1 pCt. ergab, ein räthselhaftes Verhalten, das wir nicht erklären, nur feststellen können.

Wir haben dann noch am übernächsten Tage (21. März) 100 g Dextrose eingegeben. Der Harn zeigte vor der Eingabe nur ein minimales Reductionsvermögen, nur eine angedeutete Seliwanoff'sche Reaction; die Polarisation fiel negativ aus. Die einzelnen Harnportionen, die übrigens in grösserer Menge gelassen wurden und somit titrirt werden konnten, verhielten sich folgendermaassen:

Zeit	Polarisation	Titration	Seliwanoff	Trommer
9 h	0	0,1	+ minimal	+
10 h	0	0,1	+	+
11 h	0	0,133	+!	+
12 h	0	0,14	+!	+
1 h	0	0,133	+!!	+!
2 h	0	0,1 (unter)	+!	+

Die Darreichung von Dextrose hatte also fast gar keinen Einfluss; derselbe war wenigstens nicht deutlicher als der, den wir bei alimentärer Glycosurie zu beobachten pflegen. Auch führte die Dextroseeingabe nicht zu einer wesentlichen Fruchtzuckervermehrung.

Wir mussten aus dem nunmehrigen Verhalten des Harns der Pat. den Schluss ziehen, dass die früher beobachtete, erheblichere Anomalie des Kohlehydratstoffwechsels stark im Rückgange begriffen sei. Nur bei vermehrter Kohlehydratzufuhr wurde vorübergehend etwas stärkere Kohlehydratausscheidung beobachtet, und auch da nicht immer.



Doch glaubten wir, noch einmal das Verhalten des Blutserums unserer Patientin prüfen zu sollen. Es geschah dies am 22. März, an dem Tage, an welchem der Harn selbst ein negatives Resultat ergab.

Es wurden mittels des oben angeführten Schröpfkopfes 35 ccm Blut gewonnen und mit Sublimatkochsalzlösung in der beschriebenen Weise versetzt.

Das klare Filtrat ergab eine äusserst starke Seliwanoff'sche Reaktion und eine Linksdrehung von 0,4 pCt. Die gesammte, noch übrig bleibende Flüssigkeit wurde dann in der oben genannten Weise vergohren. Nach der Vergährung drehte sie nicht mehr und ergab keine Seliwanoff'sche Reaktion mehr.

Im Blutserum also war noch reichlich Fruchtzucker vorhanden, jedenfalls mindestens so viel, als 0,8 pCt. (auf Traubenzucker bezogen) entsprachen, d. h. etwa 0,5 pCt. Fructose, wahrscheinlich aber noch mehr, da in dem Coagulum auf dem Filter, das, um weitere Verdünnung zu vermeiden, nicht mehr ausgewaschen wurde, noch Fruchtzucker zurückgeblieben war.

Wir glauben also wohl berechtigt zu sein, von Lävulosurie und Lävulosämie sprechen zu dürfen, und sind in der Lage gewesen, zwei Gruppen von Fällen für diese Anomalie des Kohlehydratstoffwechels aufstellen zu können.

Die eine Gruppe, durch den letzten Fall charakterisirt, bedeutet Lävulosurie und Lävulosämie, bei der bedeutenden Glukoseausscheidung nicht vorkommt; zu der anderen gehören diejenigen Fälle von Diabetes mellitus, bei denen neben Glukosurie Lävulose in nicht unerheblichem Grade im Blute kreist und dort sogar Linksdrehung erzeugt und gleichzeitig auch im Harn zur Ausscheidung gelangt, allerdings hier nicht in solcher Menge, um die Rechtsdrehung auszulöschen oder n Linksdrehung zu verwandeln.

Die Frage nach der Ursache der Lävuloseausscheidung muss vorläufig von uns noch unbeantwortet gelassen werden; vielleicht dass an dem Falle selbst, den wir noch weiter zu untersuchen gedenken, und an geeigneten Diabetesfällen durch weiteres eingehenderes Studium irgendwelche Aufschlüsse darüber gewonnen werden können.

Zum Schlusse möchten wir auf den Werth der Seliwanoff'schen Reaktion für die Erkennung des Phänomens wenigstens in qualitativer Hinsicht nochmals hinweisen. Man sollte sie zur vorläufigen Orientirung bei allen Anomalien des Kohlehydratstoffwechsels, die zur Untersuchung kommen, vornehmen.



Literatur.

1. Zeitschr. f. Biol. 32. 1895. — 2. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1900. — 3. Deutsche med. Wochenschr. 1900. — 4. Deutsche med. Wochenschr. 1900. — 5. Journ. f. prakt. Chemie. 1842. — 6. Prager med. Wochenschr. 1876. Deutsche med. Wochenschr. 1876. — 7. Pflüger's Arch. 1885. — 8. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884. — 9. Zeitschr. f. Biol. 1890. — 10. L'union pharm. 1890. Chem. Centralbl. 1890. — 11. Bull. de la soc. chim. 1880. p. 546. — 12. Ebenda. p. 547. — 13. Semaine méd. 1897. p. 250. — 14. Berl. klin. Wochenschr. 1898. — 15. Ber. d. chem. Gesellsch. 1886. Bd. 19. — 16. Zeitschr. f. phys. Chem. 1888, 1892, 1893, 1895. — 17. Inaug.-Diss. Leipzig 1901. — 18. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 27. p. 507. — 19. Recueil des travaux chim. des Pays-Bas. 15. Chem. Centralbl. 1896. — 20. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. — 21. Deutsche med. Wochenschr. 1902. — 22. Zeitschr. f. klin. Med. 1902. — 23. Ber. d. chem. Gesellsch. 1902. Bd. 35. — 24. Fortschr. d. Med. 1902 und Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 36. 1902. — 25. Comptes rendus. 1901. 15. Juli u. 4. Nov. — 26. Ber. d. D. chem. Ges. 35. 1902. 27. Pflüger's Archiv 1902, 1. Juli.

VI.

Kritiken und Referate.

P. H. Gerber (Königsberg i. Pr.): Atlas der Krankheiten der Nase, ihrer Nebenhöhlen und des Nasenrachenraumes. Verlag von S. Karger. Berlin 1901/1902.

Der Gerber'sche Atlas der Nasenkrankheiten, der seit einem Jahr erscheint und jetzt abgeschlossen vorliegt, verdient die wärmste Empfehlung. Sowohl die Auswahl des Stoffes — die Bilder repräsentiren fast durchgehends Typen — wie die vortreffliche und lebendige Ausführung der Abbildungen, die nicht anatomisch reconstruirt, sondern so dargestellt sind, wie sie sich im Leben, bei der Besichtigung der Nase darstellen, machen das Werk für den praktischen Gebrauch in hervorragendem Maasse geeignet. Der Arzt wird sich bei der Beurtheilung eines zweifelhaften Falles aus dem Vergleich mit den Tafeln des Gerber'schen Atlas leichter und rascher Rath erholen, als durch das Studium langathmiger Lehrbücher. Dass neben den Affectionen der Nasenhöhle selbst und ihrer Nebenhöhlen, die natürlich alle in zahlreichen Abbildungen vertreten sind, auch die Erkrankungen der äusseren Nase berücksichtigt sind, bedeutet einen weiteren Vorzug. — Atlanten, wie der vorliegende, müssen gerade jetzt, wo die Fortbildung der Aerzte und die Verbesserung der Lehrmittel auf der Tagesordnung stehen, als ein zeitgemässes Unternehmen mit Dank begrüsst werden.

F. Klemperer (Berlin).

Druck von L. Schumacher in Berlin.



VII.

Ueber die experimentelle Erzeugung von parasitären Myxomyceten-Geschwülsten vermittelst Impfung von Plasmodiophora brassica.

Von

Professor Dr. **W. Podwyssotzki**, Odessa.

(Hierzu Tafel I und II.)

I.

In der Sitzung der Aerztegesellschaft zu Kiew (27. September 1899) und später in vorläufigen Mittheilungen in deutscher[1]) und französischer Sprache[2]) habe ich kurz über die positiven Ergebnisse meiner Experimente über Impfung von Kaninchen mit Plasmodiophora brassica Woronin, resp. mit Kohlhernien berichtet.

In demselben Jahre berichtete R. Behla — kurz vor meiner Mittheilung — in einem Aufsatze über Verbreitung des Krebses unter Anderem über seine Transplantationsversuche von Geschwulststückchen der Kohlhernien und bemerkte dabei, dass solche Stückchen ansteckend sind, wenngleich die Parasiten im Innern der Zellen nicht zu erkennen sind[3]).

Wenn ich noch eine kurze Mittheilung von Gorini[4]), welcher nichtentzündliche Wucherung in die Hornhaut der Kaninchen nach Impfung mit Plasmodiophora brassica erzeugte und dabei im Innern der Zelle einzelne Parasiten unterscheiden konnte, erwähne, so erschöpfe ich damit die ganze — im Laufe der letzten drei Jahre bekannt gewordene — Literatur über die Erzeugung von Myxomyceten- resp. Plasmodiophorageschwülsten bei Thieren.

1) Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XXVII. No. 3.

2) La Presse médicale. 1900. 14. Février.

3) Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXII. H. 1. 1899.

4) Sulle inclusione cellulari nell innesto vaccinico dela cornea e suo laro rapporto colle inclusione cellulari nei tumori maligni. Academ. dei Lincei. 1900. Vol. IX. Fasc. 7.



Ob manche, von mir und anderen Autoren in Carcinom- und Sarcomzellen constatirten Einschlüsse parasitärer Natur sind und nahe zu den in den Zellen schmarotzenden Myxomyceten stehen — darüber haben wir noch keine directen Beweise.

Es war kein Geringerer als E. von Leyden[1]), der die in letzter Zeit fast aufgegebene Frage von der parasitären Natur der bösartigen Geschwülste wieder in den Vordergrund gerückt hat und auf die bemerkenswerthe Analogie zwischen manchen Carcinomeinschlüssen und Myxomyceten hingewiesen hat.

Die äusserst belebte Discussion, welche der Vortrag E. von Leyden's über die Parasiten des Carcinoms in den Sitzungen des Krebscomités erweckte, das grosse Interesse der Frage über das Schmarotzen von Myxomyceten und anderen protozoenartigen thierischen Parasiten in den Zellen der höheren Thiere in Verbindung mit der Frage über die Erzeugung bei diesen letzteren von geschwulstähnlichen Neubildungen durch solche Parasiten, welche zweifellose Neubildungen der Pflanzen hervorrufen — alles das veranlasst mich, jetzt ausführlicher die Ergebnisse meiner Experimente zu publiciren und — was das Hauptsächlichste ist — naturgetreue Abbildungen beizulegen, was in dieser rein morphologischen Frage von besonders grosser Bedeutung sein dürfte.

Wenn manche Myxomyceten und Chitrydiaceen nicht die Eigenschaft besässen, echte geschwulstartige Neubildungen bei Pflanzen zu erzeugen, so hätten diejenigen Veränderungen, welche diese niederen Organismen in thierischen Geweben hervorrufen, für die Pathologie und speciell für die Aetiologie der Geschwülste keine besondere Bedeutung. Da aber diese Organismen bei Pflanzen echte bösartige Geschwülste erzeugen, so ist das Interesse, welches diesen Organismen entgegengebracht wird, vollkommen verständlich.

In Nachfolgendem möchte ich einerseits diejenigen Veränderungen der inficirten thierischen Zelle beschreiben, welche Stückchen von mit lebendiger Plasmodiophora brassica beschickte Kohlhernien hervorrufen, andererseits aber auch eine detaillirte Darstellung von den im Innern der thierischen Gewebszellen sitzenden Schmarotzern geben[2]). Eine möglichst klare Vorstellung über die Reaction des inficirten thierischen Gewebes und die Metamorphose einzelner Plasmodiophoren kann für die Lehre von der Aetiologie der Geschwülste von grosser Bedeutung sein; drängt sich doch unwillkürlich die Ueberzeugung auf, dass die negativen

1) Verhandlungen des Comité für Krebsforschung. H. I; auch Deutsche medic. Wochenschrift. 1902. 19, 20; auch Zeitschrift für klinische Medicin. 1901. No. 43. H. 1—2.

2) Das nöthige Versuchsmaterial wurde mir von Herrn Collegen Prof. Nawaschin (Director des botan. Instituts zu Kiew) zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm wärmsten Dank sage.



Resultate des Suchens von Parasiten in bösartigen Geschwülsten wohl mit grosser Vorsicht aufzunehmen sind.

Aus dem Nachfolgenden wird ersichtlich, dass einzelne, in den Zellen der thierischen Gewebe sitzende, Sporen von Plasmodiophora brassica so eng mit dem Zellprotoplasma verschmelzen können, dass sie kaum sichtbar sind.

Wenn man eventuell weiss, dass die Neubildung durch künstlich eingeimpfte Myxomyceten hervorgerufen ist, und wenn das Auge des Beobachters schon gewöhnt ist, diese Schmarotzer zu erkennen — indem man eine am besten passende Fixation und Färbung benutzt — nur dann kann man eigentlich die Parasiten im Gewebe unterscheiden. Und dabei gehören diese Parasiten zu den relativ sehr grossen Organismen, welche die Dimensionen der Tuberkelbacillen viele Male überschreiten. Diese Schwierigkeit, die wirklichen Schmarotzer im Inneren der Zellen von Neubildungen zu erkennen, dürfte wohl geeignet sein, den herrschenden Scepticismus von allen Denjenigen abzuschwächen, welche sich gegenüber der parasitären Theorie der Krebse resp. der bösartigen Geschwülste überhaupt nur deshalb entschieden negativ verhalten, weil der Parasit nicht ad oculos nachgewiesen werden kann.

II.

Die Neubildung, welche rundum das in das subcutane Gewebe oder in das Peritoneum eingeimpfte Stückchen der Kohlhernie erscheint, vergrössert sich allmählich am 5.—8. Tage nach der Operation und erreicht am 20.—25. Tage ihre maximale Dimension. Es kommt in dieser Weise zur Bildung von Geschwülsten von der Grösse einer Wallnuss und noch grösser rundum eines ganz kleinen Stückchens von Kohlhernie von 3—4 cmm.

Das erste Stadium der Neubildung ist ein progressives; sodann fangen regressive Veränderungen an, sich in dem neugebildeten Gewebe einzustellen; die Neubildung verkleinert sich allmählich, sie schrumpft zusammen, oder verwandelt sich in eine kaseose Masse, — welch' letzterer Process so oft beim Kaninchen vorkommt. Es ist also klar, dass die Geschwulst, welche beim Kaninchen durch Impfung von Plasmodiophora brassica erzeugt wird, keinen bösartigen Character — im Sinne eines ununterbrochenen Wachsthums besitzt — und als temporäre Geschwulst aufgefasst sein kann. Damit ist aber keineswegs ausgeschlossen, dass bei anderen Thieren oder unter anderen Verhältnissen des Experimentes dieselben Myxomyceten dauerhafte und weiter wachsende Geschwülste erzeugen können. In unserem Falle besitzt das erste progressive Stadium der Geschwulst das grösste Interesse. Solange ich zur Untersuchung Stückchen von Neubildung, welche in Alkohol, resp. Formalin, oder Müller'schen Flüssigkeit fixirt waren, verwendete, konnte ich mir keine klare Vorstellung über die Histogenese der Geschwulst machen. Ganz



anders aber war es, als ich zur Untersuchung Stückchen, welche in Flemming'scher Flüssigkeit fixirt waren, verwendete: die Natur des Processes erklärte sich vollkommen. Es handelte sich zweifellos um eine Geschwulst mesodermatischen Ursprungs und event. um eine Geschwulst parasitärer Natur. Die grossen epitheloiden Zellen, welche vollkommen den Elementen eines grosszelligen Sarkoms ähneln, sind mit Sporen der Plasmodiophora brassica gefüllt (vergl. die Tafel II). Die Geschwulstzellen älteren Ursprungs und diejenigen, welche sich in nächster Nähe beim transplantirten Kohlgewebe befinden, sind sehr hypertrophirt und so stark mit Sporen gefüllt, dass man im Zelleibe kaum freie Stellen finden kann. (Vergl. Fig. 2, 6, 8 der Tafel I). In einigen solcher Zellen bemerkt man grosse kugelige Massen von Parasiten, welche mittelst einer mucinartigen Substanz zusammen geklebt sind. Von der Natur dieser Substanz überzeugt man sich an Präparaten, welche mit Saffranin oder Magenta gefärbt sind, und zwar aus der Metachromasie dieser Substanz. Fig. 2 illustrirt, besser als jede Beschreibung das Gesagte. Die kugeligen Massen verschiedener Grösse machen den Eindruck von plasmodienartigen Gebilden, welche sich durch Zusammenklebung einzelner Parasiten gebildet haben. Solche grösseren Massen können so stark die Zellen der Geschwulst ausdehnen, dass kaum ein Ring vom Protoplasma vorhanden bleibt. Beim Herausfallen dieser plasmodienartigen Massen erscheint die Zelle stark vacuolisirt. Manche solcher Zellen gehen zu Grunde und zerfallen.

Die am stärksten mit Parasiten gefüllten Zellen zeigen an Stellen, welche gut mit Osmiumsäure fixirt wurden, ein höchst charakteristisches Bild: Anhäufung einer Menge von kleinsten Fettkügelchen in solchen Zellen. Im Inneren des angrenzenden Protoplasmas, ringsum die einzelnen Parasiten sind kleine, schwarze Fettkügelchen zerstreut, so dass die ganze Geschwulstzelle maulbeerähnlich aussieht (Fig. 6, Photogr. 1 und 2a). Wegen ihres eigenartigen Aussehens sind solche maulbeerähnliche Geschwulstzellen schon bei geringer Vergrösserung leicht zu erkennen. Bei solcher Vergrösserung, d. h. wenn man also die Parasiten nicht unterscheiden kann, scheinen solche Zellen aus einer Menge von Vacuolen zu bestehen. Erst bei Anwendung von Oelimmersion erkennt man die eigentliche Structur dieser Zellen und kann dabei feststellen, dass die Fetttröpfchen der Geschwulstzellen von den Sporen, resp. Parasiten stammen, welche normaliter (im Kohlgewebe) in ihrem Innern immer eine Menge von feinsten Fetttröpfchen enthalten[1]). Die mit Fett

1) Umgehend bemerke ich, dass in manchen bösartigen Geschwülsten solche, mit Fett stark gefüllte Zellen vorhanden sind, welche — wie ich es im Jahre 1900 in einem Vortrage auf dem internationalen Congress zu Paris (La phagocytose et l'autophagisme dans les cancers et autres tumeurs, par W. Podwyssotzki. Section d'anatomie pathologique) ausgesprochen habe — eine grosse Rolle im Processe des Autophagismus der Geschwülste spielen.

gefüllten Sporen behalten ihr Fett eine Zeit lang, auch wenn sie in den Thierkörper eingeimpft sind. Sobald sie aber von den epithelioiden Zellen aufgenommen werden, verlieren die Sporen allmählich ihr Fett und nur im Innern einzelner Parasiten bleiben grössere oder kleinere Fettkörnchen haften (Fig. 8).

Mit der Zeit gehen aber auch diese Körnchen zu Grunde und die im Innern der Geschwulstzellen sich befindenden Parasiten enthalten kein Fett mehr (Fig. 1, 9). Offenbar handelt es sich hier um einen Process der Utilisirung des Fettes der Parasiten durch die Geschwulstzelle. Einmal durch die Sporen-Membran herausgetreten, fliessen die Fettpartikelchen zusammen und gruppiren sich rund um die Spore in Gestalt von grösseren Kügelchen (Fig. 6). Beachtenswerth ist, dass hierbei das Fett nicht immer die Form von Kügelchen behält, es kann hier auch die Form von kurzen, dicken stäbchenartigen oder ovalen Gebilden besitzen (vergl. Fig. 2).

Und wenn sich diese Gebilde nicht mit Osmiumsäure schwarz färbten, so wäre man geneigt, dieselben für kurze dicke Bacterien anzusehen, denn so eigenartig kann die Stäbchenform ausgeprägt sein. Vorübergehend sei bemerkt, dass auch Pigmentkörnchen, resp. Melaninkörnchen öfters die Gestalt von Stäbchen annehmen, so z. B. in Melanosarcomen.

Der Kern der mit Sporen von Plasmodiophora beladenen Zellen verhält sich entweder ganz normal, nur etwas abgeplattet und zur Peripherie der Zelle abgerückt, oder er zeigt eine starke Hypertrophie und Chromatin reichthum. Was für die ganze Frage der parasitären Aetiologie der Geschwulst besonderes Interesse hat, dass ist die Thatsache, dass in vielen mit Parasiten vollkommen gefüllten Zellen der Kern sich im Zustande mitotischer (vergl. Fig. 5, 8) oder amitotischer Theilung (vergl. Fig. 7) befindet.

Die Anwesenheit von Myxomyceten hat offenbar keine schädliche, deletäre Wirkung auf den Kern, im Gegentheil, sie scheinen den Kern zum Wachsthum zu stimuliren. Nur in denjenigen Zellen, in welchen die Myxomyceten zu grossen, plasmodienartigen Kugeln heranwachsen, dehnt sich die Zelle sehr stark aus und geht allmählich zu Grunde. (Vergl. die Zelle an Fig. 2).

In der starken, durch die Parasiten hervorgerufenen Proliferation der Zellen liegt offenbar die Ursache der Geschwulstbildung, welche mesodermatischen Ursprungs ist. Und zwar sind es zuerst die fixen Bindegewebszellen mit Abkömmlingen, und hauptsächlich die Endothelien der perivasculären Spalten, welche auf das Eindringen der Myxomyceten reagiren.

Die Sporen des Parasiten werden durch diese Macrophagen aufgefressen und unterliegen im Inneren des Protoplasmas derselben weiterer Metamorphose.

Als Folge der Proliferation solcher inficirten Zellen entwickeln sich

in den lymphatischen Spalten und in der nächsten Umgebung der Blutgefässe, resp. in perithelialen Räumen kleinere und grössere Knötchen, welche eigentlich parasitäre Myxomyceten-Peritheliome darstellen. Fig. 3 zeigt das naturgetreu gezeichnete Bild einer solchen Geschwulst. Rundum die ausgedehnten und mit Blut gefüllten Venen in den ausgedehnten perivasculären Räumen bemerkt man Knötchen von stark hypertrophirten, mit grossen Kernen versehenen Zellen. Wer den Ursprung dieser Knötchen nicht kennt und von der Anwesenheit von Parasiten nichts weiss, demjenigen kann dieses Bild als ein peritheliales Granulom, resp. Peritheliom imponiren.

Je weiter man sich von der Porta infectionis, resp. von den implantirten Stückchen der Kohlhernie entfernt, desto weniger findet man die Perithelien inficirt und mit Parasiten beladen. In manchen Zellen unterscheidet man sie kaum und erkennt sie dann überhaupt nur auf Grund des Vergleichens mit verschiedenen Stadien der Metamorphose der Myxomyceten in stark beladenen Zellen, welche näher an implantirten Stücken liegen. Fig. 7 zeigt inficirte Zellen im perivasculären Raume eines Capillargefässes. In den stark hypertrophirten Zellen bemerkt man kaum einzelne Sporen der Parasiten, und muss das Auge überhaupt gut mit diesen Bildern bekannt sein, um dieselben zu unterscheiden. In einer Zelle unten befindet sich der Kern im Zustande directer Theilung (Halbirung).

Was die Frage anbetrifft, wie und in welcher Art die Parasiten von der Porta infectionis weitergeschleppt worden sind, so handelt es sich hier zweifellos um einen Transport mit der Lymphe durch die Lymphspalten. Wie weit von der Impfstelle so ein Transport reichen kann, darüber kann ich vorläufig noch nichts Näheres berichten, da ich bis jetzt in meinen Versuchen nur Stückchen des Gewebes, die nicht weiter als 2 cm von der inficirten Stelle entfernt waren, untersucht habe.

Jedenfalls findet man in solcher Entfernung noch mit Parasiten beladene, neugebildete Bindegewebszellen, resp. Fibroblasten, welche auch, unabhängig von den perivasculären Räumen, sich in den lymphatischen Spalten des interstitiellen Gewebes befinden können (vergl. Fig. 1).

Anders, als durch die circulirende Lymphe könnten die Parasiten hierher wohl nicht gebracht sein.

Die Plasmodiophora-Sporen werden nur durch Abkömmlinge der Bindegewebszellen, resp. junge Fibroblasten, Endothelien, Perithelien und durch verschiedene grosse, einkernige Granulomzellen aufgenommen.

Kurz gesagt, unsere Myxomyceten werden nur durch Macrophagen gefressen. Nie, auch nicht in den ersten Tagen nach der Impfung, habe ich gesehen, dass ein polynucleärer Leucocyt, resp. ein Microphag Plasmodiophora-Sporen in seinem Leibe behält. An manchen Stellen der Geschwulst, unmittelbar in der Umgebung des implantirten Stückchens



der Kohlhernie, fallen Riesenzellen auf, welche sich aus Granulomzellen rings um kleinste Partikelchen des Kohlgewebes oder um grössere Mengen von Plasmodiophora-Sporen gebildet haben. Die fermentative Wirkung solcher Riesenzellen ist so gross, dass in ihrem Innern die Sporen vollkommen verschwinden.

III.

Gehen die durch die Macrophagen aufgenommenen Plasmodiophora-Sporen nur im Innern der Zellen zu Grunde, oder können sie auch progressive Metamorphose zeigen? Für die pathogene Rolle, welche diese Schmarotzer im Thierkörper spielen können, ist diese Frage von grösster Bedeutung.

Obgleich das von mir untersuchte Material (beim Kaninchen) relativ spärlich ist, so kann ich doch diese Frage bejahend beantworten. In welcher Weise unsere Schmarotzer sich im pflanzlichen Gewebe — und zwar in ihrem gewöhnlichen Fundorte, d. h. im Inneren der Kohlwurzeln — weiter entwickeln, darüber hat Prof. Nawaschin sehr ausführlich berichtet und auch einzelne Stadien der Entwickelungsgeschichte dieser Myxomyceten näher beschrieben.[1]) In pflanzlichen Zellen vermehrt sich der Parasit ohne Hinderniss, ja, man kann hier sogar von einer Symbiose des Parasiten mit der Pflanze reden; phagocytäre Erscheinungen finden hier nicht statt.

Ganz das Gegentheil sieht man, wenn man ins thierische Gewebe die ihm ganz fremden Plasmodiophora-Sporen, resp. mit denselben befallene Partikelchen von Kohlhernien hineinbringt.

Die starke Vertheidigungsreaction der thierischen Zellen gegenüber allen fremden Theilchen kommt hier zum Ausdruck, und das Bild der inficirten Geschwulstzellen kann vor allen Dingen als eine ausserordentlich stark ausgeprägte Phagocytoseerscheinung betrachtet werden. Viel seltener bemerkt man progressive Erscheinungen seitens der aufgefangenen Parasiten: in manchen Sporen sehen wir statt eines chromatinen Nucleolus zwei und noch mehrere Nucleoli und sogar eine Differenzirung, welche einer nicht ganz typhischen, mitotischen Metamorphose entspricht, wie sie von Nawaschin beschrieben und abgebildet worden ist. Die Veränderungen der Kernsubstanz der Parasiten, welche ich naturgetreu auf Fig. 19 abgebildet habe, können als Proliferationserscheinungen des Parasiten betrachtet werden. In anderen Fällen vergrössern sich einzelne Parasiten ausserordentlich stark, erscheinen frei von ihrer Sporenmembran und sind sehr reich an Chromatin, was aus Fig. 6 ersichtlich ist. Wahrscheinlich findet hier das Bersten der Sporenkapseln statt neben einer Reihe von progressiven Veränderungen, welche

1) Flora. 1899. No. 86. Russisch. Arch. für Pathologie, Band IX. 1900.



dem sogenannten vegetativen Stadium der Plasmodiophora brassica entsprechen dürften. Eine solche Erklärung möchte ich auch für den Zustand des Parasiten geben, welchen wir in den Zellen der Fig. 4 sehen.

Um sicher zu stellen, ob bei der Erzeugung der Geschwulst rundum die implantirten Partikelchen der Kohlhernie die Plasmodiophora brassica eventuell als lebende Organismen wirken oder nur als feinste, harte Körperchen, welche eine mechanische Wirkung ausüben und eine Reaction, resp. Granulation seitens des Mesoderms (wie z. B. Lycopodiumsamen oder andere entsprechende Körperchen) hervorrufen, habe ich den Assistenten meines Instituts, Herrn Dr. Tarassewitsch, beauftragt, vorläufige Versuche mit getödtetem Material von Kohlhernien zu machen. Diese Versuche haben gezeigt, dass, wenn man in Alkohol fixirte oder durch hohe Temperatur bearbeitete Stückchen der Kohlhernie resp. Material mit todten Plasmodiophora brassica, Thieren einimpft, die Reaction seitens des Gewebes eine viel geringere ist: es bildet sich keine Geschwulst, und man findet in der Umgebung der implantirten Stückchen keine perivasculären Spalten mit die Parasiten enthaltenden Macrophagen. Solche inficirte, todte Parasiten enthaltende Zellen findet man nur unmittelbar an der Grenze der implantirten Stückchen.

Fasse ich kurz das Resultat meiner Untersuchungen zusammen, so kann ich Folgendes als genau festgestellt constatiren:

Es gelingt (vorläufig beim Kaninchen), experimentell eine parasitäre Myxomycetengeschwulst zu erzeugen.

Dieselbe ist mesodermatischen Ursprunges, vorübergehend und am meisten einem perithelialen, infectiösen Granulom ähnlich.

Die Sporen von Plasmodiophora brassica werden von den Makrophagen sehr gierig aufgenommen, spornen letztere zu progressiver Thätigkeit an und führen zu mitotischer und amitotischer Theilung des Zellkernes.

Im Inneren der Zelle können die Parasiten so vollkommen mit dem Protoplasma der Zelle verschmelzen resp. zusammenfliessen, dass sie kaum bemerkbar sind.

Die Hauptmasse der durch die Makrophagen aufgefressenen Sporen gehen im Inneren der Zellen zu Grunde, indem zuerst ihr Fett assimilirt wird.

Einzelne der Parasiten zeigen Proliferationserscheinungen, und es wäre nicht unwahrscheinlich, anzunehmen, dass die dadurch frei gewordenen Parasiten im Stadium des Myxamoebes eine weitere Infection der Zellen der lymphatischen und perivasculären Spalten hervorbringen können. In diesem Falle können in den zuerst inficirten Zellen leere Kapseln bleiben.

Abgetödtete Myxomyceten resp. Plasmodiophora brassica sind nicht im Stande, solche Geschwülste zu erzeugen wie lebendiges Material.



Wie sich der Organismus anderer Thiere und unter anderen Bedingungen des Experimentes verhält, darüber sollen weitere Untersuchungen berichten.

Theils aus Mangel an passendem Untersuchungsmaterial, theils aus äusseren Gründen (Uebersiedelung nach Odessa) musste ich meine eigenen Untersuchungen zeitweilig unterbrechen, jedoch hoffe ich, dass Collegen, welche über frisches Material von Plasmodiophora brassica verfügen, das höchst interessante Thema über experimentell hervorgerufene Myxomyceten geschwülste weiter verfolgen werden. Eine solche Arbeit wird die Frage von der parasitären Aetiologie der Geschwülste zweifelsohne viel näher ihrer Lösung entgegenbringen, als das blosse Theoretisiren, auf welches heutzutage leider so viel Zeit verschwendet wird.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I und II.

Alle Figuren stammen von 8–12tägigen Geschwülsten, welche in Flemmingscher Flüssigkeit fixirt wurden.

Tafel I.

Die Abbildungen sind bei Zeiss' homog. system. Vergröss. 1000 gezeichnet.

Fig. 4, 6, 9: Färbung mit Safranin.
Fig. 1, 5, 8: Färbung mit Safranin und Indigokarmin.
Fig. 2, 3, 7: Färbung mit Magentaroth und Pikrinsäure.
Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Tafel II.

Zwei Mikrophotogrom. (mit Zeiss' Apparat), deren Aufnahme ich Herrn Keppen verdanke. Vergrösserung 1000. Färbung mit Safranin.

Fig. 1. Zwei Geschwulstzellen (Makrophagen) mit Sporen von Plasmod. brass. gefüllt. Maulbeerähnliche Form.

Fig. 2. Zellen der Geschwulst stark mit Parasiten gefüllt. Bei Fig. (a) maulbeerähnliche Form in Folge Anwesenheit einer Menge von Fetttröpfchen, welche vollkommen die Sporen bedecken. Bei Fig. (b) mit Sporen gefüllte Zellen, deren Kern eine schöne mitotische Figur (Aster) zeigt.

VIII.

Aus dem städtischen Krankenhause in der Gitschinerstrasse 104/105
zu Berlin. (Dirigirender Arzt: Professor Dr. Litten.)

Ueber Einschlüsse in Blasentumoren.

Von

Dr. med. **L. Michaelis** und Dr. med. **C. Gutmann,**

Assistenzärzten.

(Hierzu Tafel III.)

Vor etwas mehr als einem Jahre machte Herr Prof. von Hansemann bei Vorlegung des mikroskopischen Präparates eines Harnblasentumors den einen von uns (G.) auf eigenthümliche Einschlüsse in demselben aufmerksam. Wir haben nun weiter nach diesen Gebilden gesucht und dieselben bisher im Ganzen in 3 Fällen von Blasentumoren nachweisen können. Trotz dieses geringen Materials glauben wir doch bei dem Interesse, das heutigen Tages Einschlüssen in Tumoren resp. deren Zellen entgegengebracht wird, diese Befunde der Oeffentlichkeit übergeben zu dürfen, zumal wir in der Literatur nichts Derartiges beschrieben gefunden haben.

Wir lassen zunächst einen kurzen Auszug aus den betreffenden Sektionsprotokollen folgen, soweit das für die vorliegende Frage von Belang ist.

Fall I, für dessen gütige Ueberlassung wir Herrn Prof. von Hansemann zu Dank verpflichtet sind, stammt aus dem Krankenhause im Friedrichshain, Fall II und III aus dem Krankenhause in der Gitschinerstrasse.

Fall I: 66jähriger Mann. Sectionsprotocoll: In der Schleimhaut der Blase finden sich, breitbasig aufsitzend, eine Anzahl theils rundlicher, theils ovaler, flach pilzförmig prominirender, gelblicher, tumorartiger Gebilde. Sonst ist die Harnblase ohne Besonderheiten.

Anatomische Gesammtdiagnose: Tumores vesicae urinariae; Phthisis caseosa fibrosa pulmonum; Peribronchitis caseosa tuberculosa duplex; Tubercula miliaria pulmonum; Pleuritis sero-fibrinosa sinistra; Compressio et Atelektases pulmonis sin.; Emphysema pulmon. dext.; Atrophia fusca myocardii; Atrophia granularis renum; Ulcera tuberculosa intestini tenuis; Arteriosklerosis universalis; Trichinosis.



Fall II: 42jährige Frau. Sectionsprotocoll: Die Harnblase enthält trüben, eitrigen Urin. Auf ihrer Schleimhaut, die namentlich auf der Höhe der Falten geröthet ist, sitzen ca. 30 rundliche, ziemlich weiche, gelblich-weisse Tumoren breitbasig auf. Dieselben sind stecknadelkopf- bis etwa bohnengross, scharf abgesetzt gegen die Umgebung, flach prominirend. Einige der grösseren zeigen im Centrum eine kleine, offenbar durch Zerfall des Gewebes bedingte Vertiefung.

Anatomische Gesammtdiagnose: Tumores vesicae urinariae; Cystitis catarrhalis; Pyelo-Nephritis suppurativa sinistra chronica; Peri- et Paranephritis chronica fibrosa sin.; Degeneratio amyloides permagna omnium organorum.

Fall III. 46jährige Frau. Sectionsprotocoll: Die linke Niere reicht nach unten bis zum Darmbeinkamm. Ihre Grösse beträgt 16 : 9 : 7 cm. Oberfläche von grobhöckeriger Beschaffenheit, zeigt deutliche Fluctuation. Die Kapsel lässt sich nicht abziehen. Der Ureter erscheint etwas verdickt, sonst äusserlich ohne Veränderungen. Auf dem Durchschnitt zeigt sich das Nierenparenchym bis auf geringe, indurirte Reste in eine Reihe von bis über wallnussgrosse, durch bindegewebige Scheidewände begrenzte Kysten verwandelt, die zum Theil unter einander und mit dem Nierenbecken communiciren. Die Wandungen des grössten Theiles der Cysten zeigen bis linsengrosse, gelblich gefärbte Tumorknoten, die hier und da in Gruppen beisammen stehen. Das Nierenbecken ist hochgradig erweitert, die Schleimhaut verdickt. Die Innenfläche zeigt eine sammetartige Beschaffenheit und kleine Hämorrhagien. Auf derselben finden sich bis zu mehreren Millimetern hohe, scharf umgrenzte Tumorknoten, die linsen- bis pfennigstückgross sind. Die Schleimhaut des Ureters zeigt keine entzündlichen Veränderungen. Stellenweise erheben sich auf derselben linsen- bis bohnengrosse, circumscripte, gelblich gefärbte Tumoren mit glatter Oberfläche, die nur bei den grösseren in der Mitte eine dellenförmige Einsenkung zeigt. Rechte Niere von ähnlicher Beschaffenheit; die Zahl der Tumoren hier gering. Im rechten Ureter finden sich keine Tumorknoten.

Die Blase erscheint ziemlich stark contrahirt und fühlt sich derb an. Aufgeschnitten zeigt sich die Schleimhaut fast in ganzer Ausdehnung eingenommen von mit einander confluirenden, flachknolligen Tumoren. Dieselben sind im Grossen und Ganzen von bräunlich-gelber Farbe; nur hier und da zeigt die Oberfläche der Tumoren eine fleckförmige braunröthliche Verfärbung. Der dem Orificium urethrae internum benachbarte Theil des Blasenhalses ist frei von Veränderungen. Die Ureterenmündungen sind für die Sonde durchgängig. Die Blase enthält trüben, sanguinolenten Urin.

Anatomische Gesammtdiagnose: Tumores vesicae urinariae, ureteris sin., pelvium renum; Cystitis purulenta, haemorrhagica. Hydronephrosis permagna utriusque cum atrophia renum. Emphysema et Oedema pulmonum.

In Bezug auf die klinischen Symptome, die diese Tumoren machten, ist folgendes zu bemerken: In Fall I bestanden keine Symptome von Seiten der Blase, in Fall II die Zeichen einer mässig hochgradigen Cystitis. Die Tumoren wurden in beiden Fällen erst bei der Autopsie gefunden. Anders verhält es sich mit Fall III. Hier beherrschten die Symptome von Seiten des Harnapparates vollständig das klinische Bild.

Der Urin war während der 4 tägigen Beobachtung bis zum Tode stets spärlich (etwa 300—400 ccm pro die), schmutzig-braunroth, von fauligem Geruch und enthielt in Fäulniss begriffene Gewebsfetzen. Im Sediment waren massenhaft Blut- und Eiterkörperchen und verfettete Epithelien nachweisbar. Von subjektiven Beschwerden fanden sich starker



Harndrang und schneidende Schmerzen beim Wasserlassen. Die Diagnose wurde per exclusionem auf eine Neubildung der Blase gestellt, und die Sektion bestätigte und erweiterte, wie schon mitgetheilt, diese Annahme.

Zur mikroskopischen Untersuchung stand uns von Fall I nur ein Blasentumor mit Harnblasenwand, in Alkohol fixirt und in Paraffin eingebettet, zur Verfügung.

Von Fall II wurden verschiedene Tumoren mit Blasenwand theils in Alkohol, theils in Formalin, theils in Sublimat fixirt und in Paraffin eingebettet.

Von Fall III fanden wir Stücke aus Blase, Ureter und Nierenbecken, in Formalin fixirt und in Paraffin eingebettet in der hiesigen Sammlung vor.

Die Blöcke wurden sämmtlich senkrecht zur Oberfläche der Tumoren und zur Blasenwand geschnitten und die Schnitte zunächst mit Haematoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt.

Was den mikroskopischen Befund betrifft, so können wir vorweg nehmen, dass sämmtliche drei Fälle im Grossen und Ganzen einen übereinstimmenden histologischen Bau zeigen.

Bei mittlerer Vergrösserung erkennt man, dass der Tumor aus ziemlich grossen, protoplasmareichen Zellen mit relativ kleinem, vielfach etwas excentrisch gelagertem Kern zusammen gesetzt ist. Die Zellen sind meist in langen, schmalen Reihen angeordnet, die vielfach annähernd senkrecht von der Basis der Geschwulst nach deren Oberfläche hin verlaufen. Meist liegen die Zellen in diesen Reihen isolirt von einander, an anderen Stellen zu 5, 6 und mehr dicht aneinder gelagert. Zwischen diesen Zellreihen ziehen von der Basis her schmale Bindegewebszüge mit spärlichen, sehr dünnwandigen Gefässen gegen die Oberfläche des Tumors. Ausserdem ist an vielen Stellen eine Anhäufung von Rundzellen zu constatiren. Während nahe der Oberfläche die eigentlichen Tumorzellen überwiegen, nimmt die kleinzellige Infiltration nach der Tiefe der Geschwulst hin immer mehr zu, um an der Basis stellenweise direkt eine Art Wall zwischen Tumor und darunter liegendem Gewebe zu bilden. Betrachten wir das Verhalten der Tumoren gegenüber der Blasenwand, so ist zu constatiren, dass er gleichsam der Submucosa aufgepfropft erscheint und nirgends in die Muskulatur eindringt, vielmehr überall durch eine ziemlich breite Lage der Submucosa von derselben getrennt ist. Was die Oberfläche des Schnittes betrifft, so hat dieselbe im Ganzen die Gestalt eines Kreissegmentes und zeigt nirgends Papillenbildung. Nur an einigen Schnitten ist die Oberfläche durch Gewebszerfall sozusagen arrodirt.

Was die Form der den Tumor zusammensetzenden Zellen betrifft, so ist dieselbe, wie sich bei starker Vergrösserung zeigt, theils rundlich, meist polygonal. An Grösse übertreffen die Tumorzellen die kleinen Rundzellen um ein Vielfaches. Zwischen den Zellen lässt sich nirgends



Intercellularsubstanz nachweisen, und auch zwischen den Zellen und dem zarten bindegewebigen Stroma besteht keine Verfilzung.

Der dritte Fall bietet, wenn er auch in seinem Bau im Ganzen mit den beiden ersten Fällen übereinstimmt, doch gewisse Besonderheiten dar. Zunächst ist die Massenhaftigkeit der Geschwulstbildung in der Blase bemerkenswerth; ferner ist von Interesse, dass auch im linken Ureter und in beiden Nierenbecken sich Geschwülste entwickelt haben, die makroskopisch und auch mikroskopisch vollkommen mit den Tumoren in Fall I und II übereinstimmen. Man wird in der Annahme nicht fehl gehen, dass die diffuse Geschwulstentwicklung in der Blase durch Confluenz einzelner, kleiner Geschwülste zu Stande gekommen ist, und man wird aus der Ausdehnung der Blasengeschwulst den Schluss ziehen dürfen, dass die Geschwulstbildung in der Blase begonnen hat. Sekundär haben sich alsdann infolge des gleichen Reizes aus dem mit dem Harnblasenepithel absolut identischen Epithel des Ureters und des Nierenbeckens die gleichen Geschwülste entwickelt. Mikroskopisch bestehen gegenüber Fall I und II folgende Differenzen: Die bindegewebigen Stränge sind innerhalb des Tumors stärker entwickelt. Die kleinzellige Infiltration ist theilweise so mächtig, dass die eigentliche Struktur des Tumors kaum mehr zu erkennen ist. Endlich besteht in dem Verhalten des Tumors gegenüber der Blasen- resp. Ureterwand ein Unterschied gegenüber Fall I und II. In der Blase reicht der Tumor unmittelbar an einzelnen Stellen fast unmittelbar an die Muscularis heran, im Ureter liegt er der Muskulatur überall dicht an und dringt, wie man bei starker Vergrösserung erkennen kann, hier und da schon zwischen die Muskelbündel ein.

Was die von Tumoren nicht ergriffenen Theile der Blasenschleimhaut betrifft, so fehlt hier meist das Epithel und die Submocosa ist vielfach entzündlich infiltrirt. In Bezug auf Fall III ist noch zu erwähnen, dass das Epithel des Ureters fast überall erhalten ist und vom Rande her die Oberfläche der Tumoren eine kleine Strecke weit überzieht, um alsdann in den Tumor aufzugehen.

Wir haben es also, kurz zusammengefasst, mit drei, anatomisch im Ganzen übereinstimmenden Fällen von multiplen Tumoren zu thun, die vom Epithel der Blasen- resp. Ureteren- und Nierenbeckenschleimhaut ausgegangen sind. Fall I und II sind sowohl klinisch wie pathologisch anatomisch als benigne anzusehen; wenigstens waren sie es zur Zeit der Autopsie; in beiden Fällen wurden die Tumoren erst bei der Section gefunden bei Menschen, die an ganz anderen Krankheiten gestorben waren; anatomisch fehlt den Tumoren das destruirende Tiefenwachsthum; Metastasen waren nicht nachweisbar; freilich können wir nicht wissen, in welcher Weise die Tumoren bei längerer Lebensdauer sich weiter entwickelt hätten. Fall III nimmt eine gewisse Sonderstellung ein. Zu-

nächst sind hier die Tumoren die eigentliche Todesursache, indem sie zur Ausbildung der beiderseitigen Hydronephrose und zu secundärem Schwund des Nierenparenchyms führten. Und auch anatomisch muss die Benignität mindestens zweifelhaft erscheinen; zwar fehlen auch hier Metastasen; dagegen ist zu berücksichtigen das ausgedehnte Flächenwachsthum des Blasentumors und die gleichzeitige, multiple Tumorbildung zum Ureter und Nierenbecken. Endlich lässt sich nachweisen, dass wenigstens im Ureter die Tumormassen zwischen die Muskelbündel stellenweise einzudringen beginnen.

Wir kommen nunmehr zu dem Befunde in den Tumoren, den wir Eingangs schon erwähnt haben, und der die eigentliche Veranlassung zu dieser Publikation ist.

Es finden sich nämlich in vollkommen übereinstimmender Weise in dem Gewebe dieser Tumoren theils, und zwar vorwiegend, extracelluläre, theils intracelluläre Einschlüsse, welche wohl mit keinem der bisher beschriebenen Einschlüsse in Tumoren identisch sind. Die extracellulären Formen sind schon bei gewöhnlicher Haematoxylin-Eosinfärbung, ja noch besser ohne jede Färbung zu erkennen. Sie bilden ungefärbt farblose, stark lichtbrechende Kugeln, deren Durchmesser bis zu etwa 10 μ beträgt, während die kleinsten intracellulären Einschlüsse, um das vorweg zu nehmen, etwa 1 μ Durchmesser haben. Die Gebilde werden durch Säuren und Alkalien in einer Concentration, wie mikroskopische Schnitte diese Agentien überhaupt vertragen, nicht verändert, auch wenn man dieselben 24 Stunden einwirken lässt. Die kugeligen Gebilde erfüllen an vielen Stellen in ungezählten Mengen das Gesichtsfeld, an anderen finden sie sich spärlicher. Bei gewöhnlicher Haematoxylinfärbung erkennt man ausserdem kleinere, oft in Gruppen intracellulär gelegene Kugeln, welche sich entweder nur schwach und undeutlich färben, oder wo sie den Farbstoff besser annehmen, vom Kern schwer zu unterscheiden sind.

Jedenfalls war zum Studium dieser Einschlüsse die gewöhnliche Haematoxylinfärbung durchaus unzureichend, und es war daher unser Bestreben, eine elektive Färbung für diese Einschlüsse zu finden. Bei zahlreichen Versuchen, mit verschiedenen Haematoxylinlacken zu färben, kamen wir auf vielen Umwegen schliesslich zu der Erkenntniss, dass die Einschlüsse sich ohne jede vorangehende Beizung mit einer wässerigen, beizenfreien Haematoxylinlösung elektiv färbten, eine Eigenschaft, die sie mit keinem bekannten Gewebselement theilen; denn alle gebräuchlichen Färbungen mit Haematoxylin beruhen darauf, dass man entweder vor oder gleichzeitig mit der Färbung als Beize das Salz eines Schwermetalles einwirken lässt, so z. B. bei Böhmer's Haematoxylin den Alaun, bei Weigert's Markscheidenfärbung Chrom- und Kupferverbindungen, bei der Benda'schen resp. M. Heidenhain'schen Haema-



toxilinfärbung Eisensalze. Es lag also die Annahme sehr nahe, dass unsere Einschlüsse, da sie einer Beizung zur Färbung nicht bedurften, schon von Hause aus eine solche Beize enthielten.

Das Haematoxylin giebt mit verschiedenen Beizen etwas verschieden nüancirte „Lacke“. So ist z. B. der Thonerdelack von Böhmer's Haematoxylin blau bis violett; der Eisenlack blauschwarz bis grauschwarz u. s. w. Die Nüance hängt nicht allein vom Metall ab, sondern auch von dem jeweiligen Zustande, in dem sich die angewandte Haematoxylinlösung befindet. Wenn man Haematoxylin längere Zeit aufbewahrt, so oxydirt sich das Haematoxylin zu Haematein. Je nach dem Oxydationszustande, in dem sich nun das Haematoxylin befindet, variirt auch die Nüance der Färbung selbst bei gleichbleibender Beize. So variirte auch bei Anwendung verschiedener Haematoxylinlösungen die Nüance der Färbung unserer Einschlüsse von blauschwarz bis grauschwarz.

Aus der Farbe des Lackes nun, den die Einschlüsse mit Haematoxylin bildeten, konnte man einen Anhaltspunkt gewinnen, welches Metall sie enthielten; es lag nämlich von vornherein wegen der schwarzblauen Färbung der Einschlüsse nahe, an Eisen zu denken.

Wir versuchten also andere mikrochemische Reactionen auf Eisen. Wir färbten die Schnitte in einer mit wenigen Tropfen officineller HCl angesäuerten, 1—2 proc. Lösung von Ferrocyankalium, und in der That zeigte sich, dass die Einschlüsse eine intensive Berliner-Blaureaction ergaben und somit ihren Gehalt an Eisen erkennen liessen. Die Reaction erfolgt nicht plötzlich, sondern erst im Verlaufe mehrerer Stunden, woraus man schliessen kann, dass das Eisen wohl in fester organischer Verbindung in den Einschlüssen enthalten ist, in der es oft so träge reagirt.

Diese Reaction erfolgt nicht in allen Einschlüssen gleichmässig; sowohl bei der beizenfreien Haematoxylinfärbung, wie bei der Berliner Blaureaction färben sich fast ausschliesslich nur die Einschlüsse, welche in den tiefsten Schichten des Tumors liegen, während die in den oberflächlichen Schichten gelagerten sich meist viel heller, vielfach auch gar nicht färben. Dieses eigenthümliche Verhalten ist in allen drei Fällen das gleiche. Bei dem 3. Falle trat die Reaction am ausgesprochensten in der Blase, viel schwächer in den Nierenbeckentumoren und fast gar nicht in den Ureterentumoren ein, obwohl auch diese im ungefärbten und im nicht elektiv gefärbten Präparate reichlich Einschlüsse enthielten.

Die Form der Einschlüsse, wie sie sich an so hergestellten Präparaten zu erkennen giebt, ist entweder eine solide Kugel, oder es sind concentrisch geschichtete Ringe wahrzunehmen, sehr oft auch nur ein Ring mit solidem, punktförmigem Centrum, wodurch diese Gebilde eine gewisse Aehnlichkeit mit den von v. Leyden beschriebenen Vogelaugen in malignen Tumoren gewinnen. Die ungefärbten Zonen sind durchaus nicht als Substanzlücken anzusehen, sondern sie enthalten nur kein Eisen.

Manchmal findet man auch concentrische Ringe von abwechselnd dunklerer und hellerer Färbung. Diese grossen oft concentrisch geschichteten Kugeln liegen fast stets extracellulär, während die kleineren, im Allgemeinen structurlosen eisenhaltigen Gebilde manchmal in Gruppen bis zu 4 und 5 und mehr im Protoplasma der Tumorzellen nachweisbar sind. Bei der Reaction mit Ferrocyankalium entsteht das Berlinerblau meist in feinkörniger Form oder in Form von ganz kurzen Stäbchen.

Zu erwähnen ist noch, dass die Einschlüsse nicht ganz streng auf die Ausdehnung der Tumoren beschränkt sind; sie finden sich vielmehr oft im Gewebe in der nächsten Nachbarschaft des Tumors. In der weiteren Umgebung fehlen sie dagegen constant.

Es ist selbstverständlich, dass wir unsere Untersuchungen nicht auf die beschriebenen 3 Fälle beschränkt haben. Wir haben vielmehr zunächst in normaler Blasenschleimhaut, ferner in entzündlich veränderter Blasenschleimhaut und in einigen uns zu Gebote stehenden Blasencarcinomen und auch in einer Anzahl von Carcinomen anderer Körperregionen nach diesen Gebilden gesucht, dieselben jedoch niemals nachweisen können.

Wir kommen nunmehr zu der Frage nach der Natur dieser Einschlüsse. Der Eisengehalt könnte zunächst darauf führen, dass es sich um ein Pigment handelt. Aber wir hatten bereits erwähnt, dass die Einschlüsse an sich völlig ungefärbt sind. Es fragt sich nun, ob man berechtigt ist, diese Einschlüsse als eine reine, chemisch genau zu definirende Eisenverbindung anzusprechen oder ob das Eisen nur einem organischen Substrat anhaftet. Wir können das erstere bestimmt verneinen, weil die Einschlüsse die Eisenreaction in verschiedenem Grade, vielfach überhaupt nicht geben. Das Eisen scheint also demnach kein integrirender Bestandtheil dieser Gebilde zu sein. Ausserdem beweist die, wenn auch geringe Färbbarkeit der Gebilde mit gewöhnlichen sauren und basischen Farbstoffen, dass sie eine organische Grundsubstanz enthalten, über die wir allerdings nichts aussagen können. Möglich wäre allerdings auch, dass diejenigen Einschlüsse, welche gar keine Eisenreaction geben, dieses in noch festerer organischer Bindung enthalten, wie z. B. das Hämoglobin. Die Einschlüsse haben also, abgesehen von der Eisenreaction, keine specifische Affinität zu einer besonderen Sorte von Anilinfarbstoffen. Sie färben sich in gleicher Weise gering mit sauren (Eosin, Säurefuchsin) und basischen Farbstoffen (Methylenblau, Gentianoviolett).

Mehr konnten wir bisher über diese Gebilde nicht feststellen und wollen die Entscheidung über die Natur Berufeneren überlassen. Wir wollen nur noch einmal darauf hinweisen, dass sie jedenfalls nicht etwa einfache Eisenverbindungen sind.

Wir sprechen unserem Chef, Herrn Prof. Dr. M. Litten, unseren herzlichsten Dank für das dieser Arbeit dargebrachte Interesse aus. Der



eine von uns (M.) hatte Gelegenheit, die Präparate auch Herrn Geheimrath E. v. Leyden zu demonstriren und spricht auch diesem für das überaus wohlwollende Interesse seinen ergebensten Dank aus.

Zum Schlusse unserer Arbeit wollen wir noch kurz die beiden Methoden mittheilen, die sich uns zur Darstellung unserer Einschlüsse am besten bewährt haben:

I. Färbung mit wässeriger Hämatoxylinlösung.

1. Fixiren der Stücke in Alkohol oder Formalin.
2. Einbetten in Paraffin und Schneiden.
3. Einstellen der Schnitte in eine wässerige Hämatoxylinlösung, ca. 1,0 : 1000,0, welche möglichst schon einige Zeit aufbewahrt ist. Gleich gut wirksam und sofort gebrauchsfähig ist eine ebensolche Lösung von Hämateïn. In dieser Lösung bleiben die Schnitte, indem man sie zeitweilig unter dem Mikroskope controllirt, bis zum deutlichen Eintritt der Reaction; das dauert je nach den Umständen $^1/_4$ bis mehrere Stunden.
4. Mehrstündiges Auswaschen in fliessendem Wasser.
5. Gegenfärbung in einer sehr stark verdünnten Lösung von Pyronin, etwa 1,0 : 1500,0, mehrere Stunden.
6. Gleichzeitiges Differenziren und Entwässern in Alkohol.
7. Xylol; Balsam.

II. Berliner Blau-Reaction.

1. Fixation und Einbettung wie bei I.
2. Einstellen der Schnitte in eine 1—2proc. Ferrocyankalilösung, der auf 20 ccm 3—4 Tropfen officineller Salzsäure zugesetzt sind. Darin bleiben die Schnitte mehrere Stunden, am besten über Nacht.
3. Mehrstündiges Auswaschen in fliessendem Wasser.
4. Ganz schwache Gegenfärbung mit Böhmer'schem Hämatoxylin und Eosin.
5. Alkohol, Xylol, Balsam.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel III.

Fig. 1. Schnitt durch den Tumor. Böhmer'sches Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 2. Reaction der Einschlüsse gegen beizenfreie, wässerige Hämatoxylinlösung.

Fig. 3. Berliner Blau-Reaction der Einschlüsse.

Fig. 4. Einzelne Tumorzellen mit intracellulären Einschlüssen. Die Kerne mit Böhmer'schem Hämatoxylin, die Einschlüsse mit Ferrocyankalium blau gefärbt.



IX.

Neuere Streitfragen aus dem Gebiet der Hämatologie.

Von

Dr. **A. Pappenheim.**

Theil I.

Das genealogische System der Leukocyten.

Wie bekannt, beruht das illustre Lehrgebäude Ehrlich's, das er in dem gemeinschaftlich mit seinen Schülern Lazarus und Pincus veröffentlichten Werke „Die Anämie" stabilirt hat, auf der principiellen, durch die Arbeiten Kurloff's veranlassten Trennung zwischen den Zellen der Lymphdrüsengruppe und des gesammten lymphatischen Apparates einerseits (Lymphocyten) und den Zellen des Myeloidgewebes (Leukocyten) andererseits[1]). Diese Lehre zieht sich wie ein rother Faden durch die Theorie der Leukocytosenbildung und beherrscht auch die vertretenen Vorstellungen über das Wesen der verschiedenen Leukämieen.

Dem gegenüber bin ich auf Grund fortgesetzter eingehender mikroskopischer Studien über die Cytogenese der Leukocyten sowie Beobachtungen über das Verhalten des Blutes und der hämatopoëtischen Gewebe bei Leukämie zu Resultaten gelangt, welche bei Bestätigung der meisten sonstigen von Ehrlich aufgestellten Punkte, im Princip doch zu einem abweichenden Ergebnisse geführt haben. Da ich der Ansicht bin, dass die Wissenschaft nicht zum wenigsten auch durch den Streit gut begründeter Meinungen gefördert werden kann, möchte ich das Wesentlichste dieser Anschauungen hier kurz zusammenfassen.

---

1) Die bei einer localen Infection (Eiterung) auftretenden Drüsentumoren (Lymphadenitiden) sind also nicht die Ursache der localen Eiterung bezw. der Vermehrung der farblosen Zellen im Blute, sondern, da diese aus polynucleären Leukocyten nicht aus Lymphocyten bestehen, muss das Knochenmark dafür verantwortlich gemacht werden, welches in Folge des Eiterung auslösenden Stoffes bezw. in Folge Resorption von Eiterungstoxinen in gleicher Weise gereizt ist, wie die Drüsen (Osteomyelitis). Ein mit einer Allgemeininfection (Sepsis) einhergehender infectiöser Milztumor ist nicht Ursache der secundären infectiösen Leukocytose, sondern ebenfalls das Knochenmark, welches in eine der Splenitis analoge Reizung versetzt ist.



In erster Linie bestimmte mich das normale und constante Vorkommen von Lymphocyten im Knochenmark dazu, der Farbenanalyse die ihr von Ehrlich zugesprochene Bedeutung für histogenetische Rekognoscirung der Leukocyten abzuerkennen. Dazu kam, dass man auch sogenannte Myelocyten unter Umständen, z. B. besonders in gewissen pathologischen Fällen, wie Scharlach, Typhus, Carcinom[1]), in Milz und Lymphknoten findet, und dass die sogenannten mononucleären Leukocyten normaler Weise stets gemeinschaftlich mit grossen Lymphocyten zusammen in Milz und Lymphdrüsen gefunden werden.

Ich kam somit zu dem Ergebniss, in den verschiedenen Leukocytenformen nur verschiedene morphologische Begriffe ohne histogenetischen Index zu erblicken, und stellte den Satz auf, dass jede farblose Zelle des Blutes zum Mindesten myelogenen Ursprungs sein könne.

Meine Untersuchungen am embryonalen Mark und Knochenmark niederer Wirbelthiere führten mich dann dazu, eine gemeinsame Urform aller Blutzellen anzunehmen (Hämatogonien), und dieselben in den ungranulirten, sogenannten grossen Lymphocyten der hämatopatischen Organe zu sehen[2]), jedes Ineinanderübergreifen aber einer Leukocytenform in eine andere innerhalb des normalen Blutes selbst abzulehnen. Die bestehende conventionelle Namengebung würde demnach allerdings auf Grund der neueren Ergebnisse nicht mehr völlig correct sein, da sie ihre Entstehung einer früheren Entwickelungsperiode der Hämatologie verdankt[3]), mag aber der bequemeren Verständigung wegen einstweilen beibehalten bleiben. Zur vorläufigen Orientirung brachte ich die sämmtlichen bisher bekannten Leukocytenformen in einem gemeinsamen System unter. An der Spitze steht als Hämatogonie, als gemeinsame Stammform, der grosse Lymphocyt, der Ausgangspunkt jeder weiteren Entwickelung, der sich im Laufe der weiteren directen cytogenetischen Alterung zu den sogen. grossen mononucleären Leukocyten und Uebergangsformen umbildet, welche beide folglich mit den grossen Lymphocyten eine gemeinsame zusammengehörige Gruppe bilden.

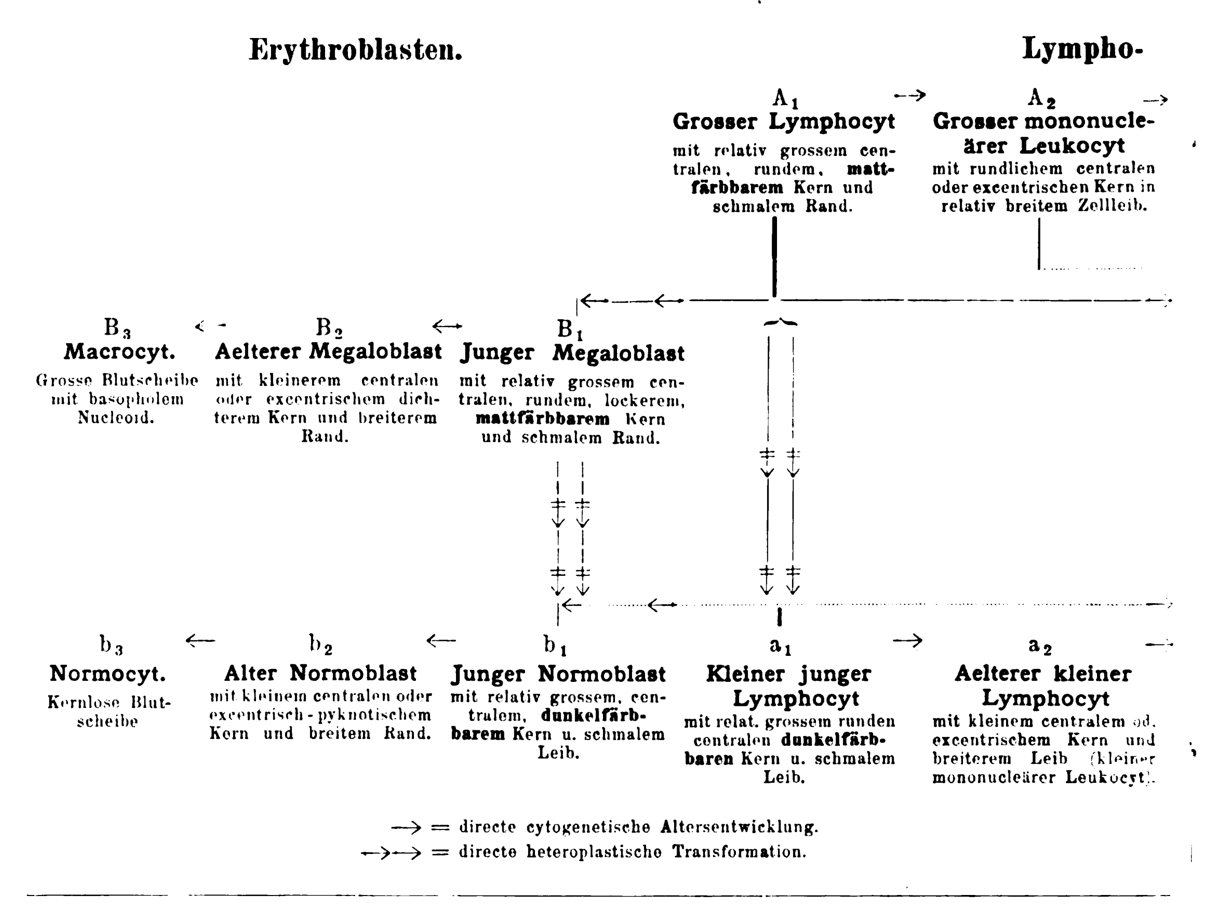
Aus diesen Lymphocyten bilden sich durch heteroplastische Differenzirung entweder Hb-führende Erythroblasten oder aber Granulocyten, die ebenfalls, wie die grossen ungekörnten Lymphocyten, aus denen sie entstanden sind, grosse, matt färbbare Kerne besitzen. Es sind dies die sogen.

---

1) Japha, Frese, Dominici.

2) Die grossen basophilen ungekörnten Zellen sind bei allen Wirbelthierspecies völlig gleich und bilden bei niederen Klassen und in frühehesten Embryonalstadien die einzige Leukocytenform auch im eventuellen Knochenmark.

3) „Myelocyten" in der „Milz". Grosse „Lymphocyten" und grosse mononucleäre „Leukocyten" sind Alterungsformen Einer Zellgruppe.



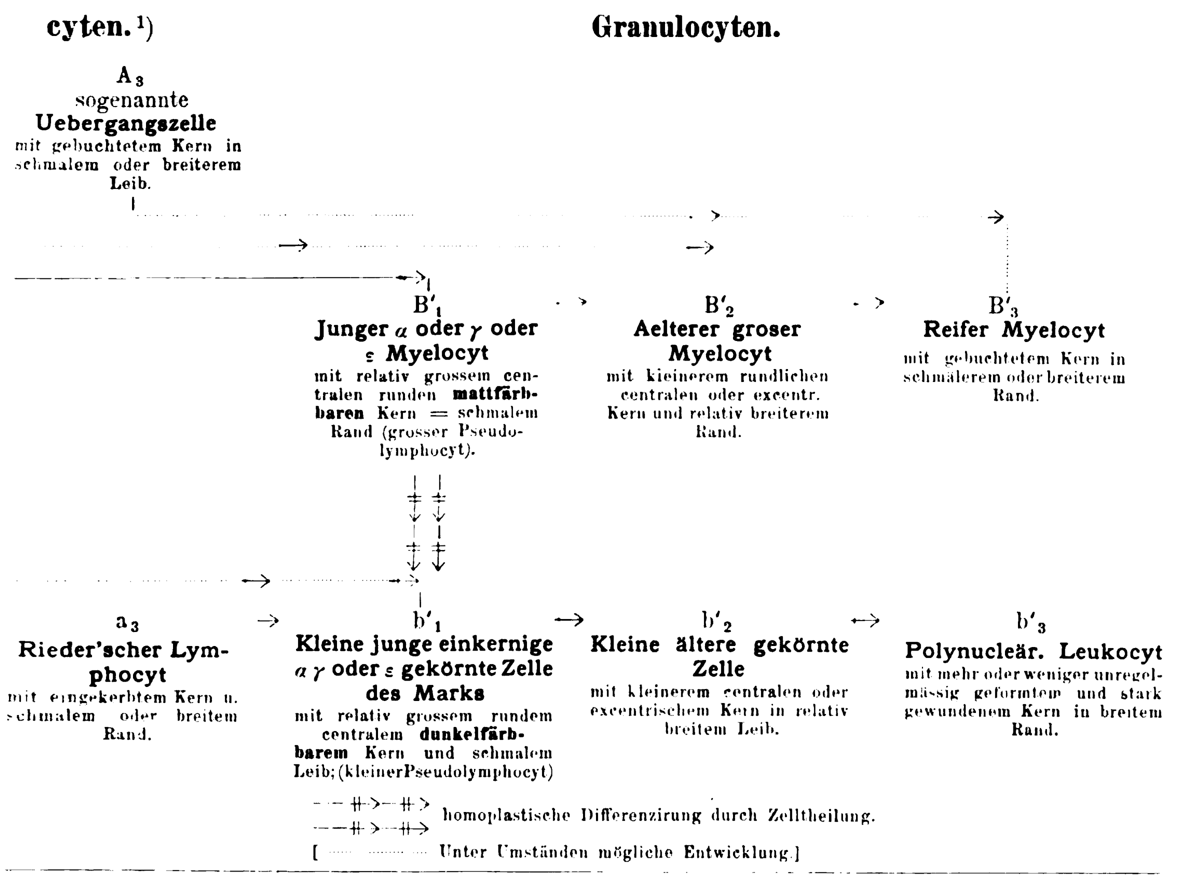
1) **Zusatz bei der Correctur:** Man muss nun auf Grund der Azurfärbungen von L. Michaelis und Wolff (besonders schön mit meinem panoptischen Triacid zu demonstriren, die Lymphocyten noch weiter zerlegen in völlig körnchenfreie, eigentliche Lymphocyten und „lymphoide Leukocyten", die nur mit Methylenazur oder Toluidinazur färbbare Körnchen führen, die mit sonstigen bekannten basischen, neutralen oder sauren Farbstoffen indess nicht ohne weiteres färbbar sind.

M. und W. bezeichnen mit Lymphocyten reife Zellen, die specifischen Zellen der Lymphdrüsen, denen die gekörnten Myelocyten, die specifischen Parenchymzellen des Myeloidgewebes gegenüberstehen. Diese Lymphocyten seien stark basophil, aber völlig ungekörnt, und entständen ebenso aus indifferenten Lymphoidzellen wie die Myelocyten des Knochenmarks. Die scheinbaren Lymphocyten des Knochenmarks seien also nur Lymphoidzellen (Myeloblasten Naegeli). Die ungekörnte Lymphoidzelle mit schmalem, schwach basophilem Leib entwickelt sich einerseits durch Zunahme der Basophilie zum Lymphocyten, andererseits durch Körnchenproduction zum mononucleären Leukocyten bezw. zum Myelocyten, drittens zum Megaloblasten.

Dem gegenüber muss ich auf Grund meiner Triacidfärbung behaupten, dass auch diese sogenannte Lymphoidzelle Azur-Granula aufweist, also schon etwas Differenzirtes an sich hat. Ich kann also M. und W. nur darin etwas concediren, dass ich ausser dem Typus der grossen Lymphocyten noch einen Typus von Zellen mit schwach basophilem, schmalem, azurgekörntem Rand zulasse. Diese Zelle ist aber nicht indifferent und entwickelt sich nicht zum Lymphocyten, sondern ist ein Zwischenstadium in der Entwicklung von Lymphocyten zum mononucleären Leukocyten, entsprechend dem grossen Pseudolymphocyten B'_1. Ich würde mit M. und W. nur dann einig sein, wenn wir die Bezeichnungen Lymphocyt und Lymphoidzelle direct vertauschten, bezw. die Entwicklungsrichtung zwischen Lymphoidzelle und Lymphocyt als eine umgekehrte annähmen.

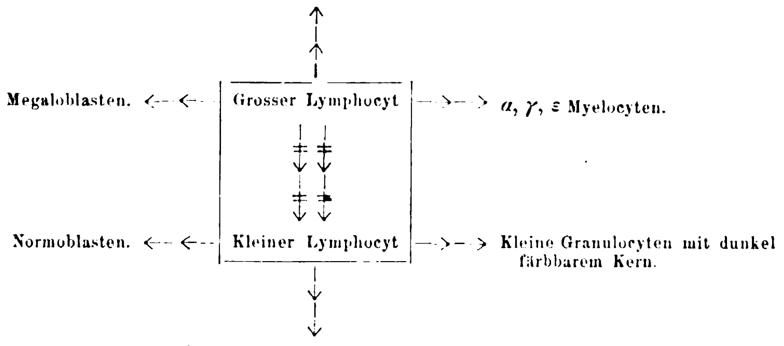
Es existirt in der That eine indifferente Mutterzelle, wie ich es stets betont habe, von der sich alle anderen Rundzellen herleiten; nur ist dies nicht die Lymphoidzelle von M. und W., sondern der grosse Lymphocyt (Hämatogonie). Dieser ist indifferent, die Lymphoidzelle von M. und W. aber ist etwas Reiferes und Differenzirtes. Nicht die Lymphoidzelle wird zum Lymphocyt, sondern der stark basophile Lymphocyt durch Abnahme der Basophilie und gleichzeitige Körnchenproduction zur schmalleibigen Lymphoidzelle und dann weiter zum mononucleären Leukocyten. Da M. und W. unter „Lymphoidzelle" etwas Indifferentes verstehen, müssen wir diese Bezeichnung deshalb aufgeben.

Wir fassen alle azurkörnigen Zellen als indifferente Leukocyten, lymphoide Leukocyten, Lymphoidocyten zusammen. Dann wäre die zwischen A_1 und A_2 (s. Schema) einzuschaltende Lymphoidzelle als „Junger lymphoider Leukocyt" zu bezeichnen analog B'_1. Ebenso wäre zwischen a_1 und a_2 ein kleiner junger lymphoider Leukocyt einzuschalten.



Das völlig complete Schema stellte sich vielleicht[1]) dann etwa folgendermaassen dar:

Grosse lymphoide azurophile Leukocyten.



Bei all den sechs neugebildeten Zellarten hat das jüngste cytogenetische Zellentwicklungsstadium in morphologischer Hinsicht Lymphocytentyp, d. h. relativ grossen runden Kern und schmalen Rand; letzterer ist der Träger des Artcharakters, in dem er Hb. echte Granula oder azurophile Körnung führt.

1) Ob der kleine Lymphocyt sich ebenfalls weiter entwickeln kann, ist mit Sicherheit noch nicht festzustellen.



Megaloblasten und sogenannten Myelocyten, die wieder, je nach der Art ihrer Körnung, in α-, γ- und ε-Myelocyten zerfallen[1]).

Aus diesen drei genannten Gruppen mit matt färbbarem Kern entstehen durch differenzirende fortgesetzte Proliferation entsprechende kleinere Zellen mit dunkelfärbbarem Kern, die als kleine Lymphocyten, Normoblasten und eigentliche Leukocyten bezeichnet werden (s. Schema).

Unser Schema zeigt uns nun erstens, dass auch das eigentliche farblose Blutkörperchen κατ᾽ἐξοχήν, der polynucleäre Leukocyt, sich schliesslich und ursprünglich auch von einer Lymphocytenform ableitet. Zwar kann man nicht annehmen, wie Uskoff will, dass der polynucleäre Leukocyt des normalen Blutes direct aus dem kleinen Lymphocyten des normalen Blutes hervorgeht, sondern diese Abstammung von Leukocyten ist nur eine indirecte, nämlich vom sogenannten grossen Lymphocyten der hämatopoetischen Organe durch Vermittelung der Myelocyten. Entsprechend besteht auch zwischen grossen mononucleären und kleineren polynucleären Leukocyten des normalen Blutes ebensowenig ein directer Connex, wie zwischen kleineren Lymphocyten und grossen mononucleären Leukocyten.

Es sind nämlich zweitens, wie dies unser Schema veranschaulicht, die sogenannten Uebergangszellen des normalen Blutes nicht unreife Gebilde, die, wie Ehrlich meint, von mononucleären Leukocyten zu polynucleären Leukocyten durch Plasmareifung überleiten, sondern sie sind Endstadien der Entwickelung der grossen Lymphocyten, entsprechen gewissermassen bei den gekörnten Formen den Myelocyten mit gebuchtetem „Uebergangskern", die wir ebenfalls als Endstadien der directen cytogenetischen Alterung der Myelocyten zu betrachten haben. Denn auch diese Myelocyten werden nicht direct durch progressive Kernveränderung zu polynucleären Leukocyten, sondern die Herkunft letzterer erklärt sich viel ungezwungener durch das Vorhandensein kleiner einkerniger gekörnter Zellen mit dunkel färbbaren Kernen, deren Existenz auch von Schur und Loewy bestätigt ist. Diese kleinen gekörnten[2]) einkernigen Zellen

---

1) Wenn die Granula producirende Plasmadifferenzirung der mit dem Alter einhergehenden Kernumformung vorangeht, wird auf diese Weise aus einem grossen Lymphocyten ein „grosser gekörnter Pseudolymphocyt"; es kann aber auch die Kernveränderung der Plasmaumwandlung vorangehen, so dass aus einem grossen Lymphocyten zuerst ein grosser mononucleärer Leukocyt und aus diesem dann ein Myelocyt von entsprechendem Habitus wird.

2) Kleine gekörnte Pseudolymphocyten (Zwergformen) mögen ja zwar in Exsudaten (A. Wolff) degenerativ aus polynucleären Leukocyten hervorgehen; im normalen Knochenmark und bei Leukämie ist dies sicher nicht der Fall. Da ist denn noch die Auffassung von C. S. Engel, (Engel, Leitfaden, II. Aufl., S. 58), viel acceptabler, der sie, in Anlehnung an Spilling, als kleine Lymphocyten deutet, die ihre Entwickelungsgrenze überschritten haben, ebenso wie bei Amphibien nach



des Markes gehen aus den grossen Markzellen durch indirecte Kernteilung hervor, und sie sind es erst, die sich direct cytogenetisch zu polynucleären Leukocyten umgestalten. Es entsteht der polynucleäre Leukocyt aus dem Myelocyt also nicht durch Kernpolymorphose und gleichzeitige Nucleinzunahme, sondern erst entsteht aus dem Myelocyt mit mattfärbbarem Kern eine kleine gekörnte Zelle mit dunkel färbbarem Kern, und erst diese erhält die typische polynucleäre Kernfigur. Bei dieser nucleinreicheren, also reiferen Zellart erreicht die Kernpolymorphose eine weitere Ausbildung als bei den mattfärbbaren Myelocyten; sie überholt in der cytologischen Ontogenese die Entwickelung der phylogenetisch tieferen Zellart.

Aus unserem Schema folgt somit drittens die wichtige Thatsache, dass alle cellulären Elemente des normalen Blutes des erwachsenen Menschen reife Gebilde sind, die die äussersten Ausläufer der Entwickelungsreihe unseres Schemas repräsentiren, und in keinem direkten Connex zu einander stehen; deren Nebeneinander im Blut nicht auch ein Ineinanderübergehen möglich finden lässt, sondern deren jede ihre Vortufe in den hämatopoetischen Organen hat, hinter denen also für jede einzelne eine Mutterzelle steht.. Jedes Vorkommen irgend welcher weniger entwickelten Vorstufen wäre demnach stets irgendwie als ominöses Symptom zu bewerthen.

Wir finden im normalen Blute grosse mononucleäre Leukocyten und Uebergangszellen (2—4 pCt.) als fortgeschrittene Stadien in der Entwickelung des grossen Lymphocyten, der im normalen Blute fehlt; ferner kleine Lymphocyten (22 pCt.) als Producte der differenzirenden Theilung grosser Lymphocyten, ferner die die Mehrzahl der morphotischen Blutgebilde ausmachenden polynucleären Leukocyten und Normocyten, als Endresultate der heteroplastischen Differenzirung und differenzirenden Theilung der grossen Lymphocyten zu Granulocyten und Erythroblasten.

Das von uns entwickelte und soeben skizzirte Schema, welches zu meiner Genugthuung im Grossen und Ganzen unverändert in die soeben erschienene 2. Auflage der klinischen Pathologie des Blutes von E. Grawitz übergegangen ist, hält in dieser seiner Form gewissermassen die Mitte zwischen den zwei extremen Ansichten von Ehrlich und Arnold, und es wird nöthig sein, gewisse Einwände nach zwei Fronten hin abzuwehren.

a) Die Ansichten Ehrlich's sind Eingangs ja bereits dargelegt worden. Während der thatsächliche Befund meiner Untersuchungen, der

meinen Beobachtungen Normoblasten aus kleinen länglichen Spindeln hervorgehen, während die Megaloblasten von grossen runden Lymphocyten gebildet werden.



auch im Einklang mit gewissen Ergebnissen von H. Hirschfeld[1]), Rubinstein[2]), Naegeli[3]), E. Schwarz[4]), Littauer[5]) steht, anerkannt werden musste, suchte man ihm doch eine andere, mehr im Sinne Ehrlich's sprechende Deutung beizulegen.

Um die histogenetische Trennung von Lymphocyten und Leukocyten im Sinne Ehrlich's zu retten, treten L. Michaelis und A. Wolff[6]) dafür ein, dass die grossen Lymphocyten des Knochenmarkes dem Wesen nach verschieden seien von den grossen Lymphocyten der Milz- und Lymphdrüsen. Wirklich echte Lymphocyten, die nichts mit Leukocyten zu thun hätten, speciell nicht in solche übergehen, seien nur die Lymphocyten des Lymphoidgewebes, während die Lymphocyten des Myeloidgewebes nur der Form nach Lymphocyten seien. Die Lymphocyten des Lymphoidgewebes seien differenzirte abgeschlossene invariable Bildungen, die Lymphocyten des Myeloidgewebes hingegen seien als Vorstufen von Megaloblasten und Myelocyten noch differenzirungsfähig und daher keine fertigen Lymphocyten, sondern nur indifferente Lymphoidzellen.

Ich kann den verehrten Kollegen Michaelis und Wolff hierin nicht folgen. Wenn man zwischen Lymphocyten und Lymphoidzellen unterscheiden will, was meiner Meinung nach gänzlich Geschmacksache und völlig unnöthig ist, so wären invariable Lymphocyten höchstens die sogenannten kleinen Lymphocyten, und zwar im Mark so gut wie in Lymphdrüsen. Die grossen Lymphocyten aber sind in Lymphdrüse und Milz, ganz ebenso wie die von ihnen morphologisch nicht zu trennenden analogen und homologen Gebilde des Knochenmarkes, variable Lymphoidzellen; denn nicht nur im Knochenmark machen die grossen Lymphocyten heteroplastische Differenzirungen durch, sondern auch in den Lymphdrüsen und der Milz. Dass sie hier normaler Weise zu Zellen werden, die man nach dem früheren unzweckmässigen Sprachgebrauch als mononucleäre Leukocyten und Uebergangszellen bezeichnet und die in keiner Weise von den lymphoiden ungekörnten Markzellen, den Myelo-

---

1) Hirschfeld, Zur Kenntniss der Histogenese der granulirten Knochenmarkszellen. Virchow's Archiv. 153.

2) Rubinstein, Ueber die Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42.

3) Naegeli, Ueber rothes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche medicin. Wochenschr. 1900.

4) Schwarz, Zur Cytogenese der Zellen des Knochenmarks. Wiener klin. Wochenschr. 1901.

5) Littauer, Ueber Regenerationsmodus der Leukocyten. Inaugural-Dissertat. Leipzig 1902.

6) L. Michaelis und A. Wolf, Die Lymphocyten. Ein Beitrag zur Frage nach ihrer Specifität. Deutsche medicin. Wochenschr. 1901, ferner L. Michaelis, Ueber einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Zeitschrift f. klin. Med. 45.

blasten Nägeli's, zu unterscheiden sind, will ich noch nicht als gravirend hervorheben, da ja der Name „Leukocyt" hier nur unpassend gewählt ist und die Thatsache nicht umstossen kann, dass dieser mononucleäre Leukocyt dieselben Artmerkmale aufweist wie der ungekörnte basophile Lymphocyt[1]).

Schwerwiegend aber gegen den von Michaelis unternommenen Rettungsversuch scheint mir der Umstand zu sprechen, dass in embryonalen Epochen das Knochenmarksgewebe, ebenso wie bei niederen Säugethieren völlig lymphoiden Charakter besitzt, dass ferner beim Embryo Lymphdrüsen und Milz erythropoëtische Functionen erfüllt haben und unter pathologischen Umständen (gemischtzellige Leukämie etc.) ebenfalls eine myeloide Umwandlung erleiden können. Man darf nicht zwei heterogene Formen von lymphoiden und myeloidem Gewebe annehmen, sondern es giebt nur eine Art reticulären Gewebes, das im Gegensatz zum fibrillären Gewebe steht, das als solches stets auch im Mark Lymphocyten führt und in Folge verschiedener functioneller Anpassung bald in mehr lymphoider, bald in mehr myeloider Form auftritt. Es handelt sich nicht um zwei essentiell verschiedene Bildungen, sondern nur um zwei verschiedene Functionszustände desselben Gewebes, wobei keineswegs geleugnet werden soll, dass das specifische Markgewebe höher organisirt erscheint, das Drüsengewebe niedriger. Die Lymphocyten des Knochenmarks brauchen nicht auf eine hypothetische lymphoide Quote (Pincus) bezogen werden, sondern sind noch als Parenchymzellen des Myeloidgewebes echte Lymphocyten, die sich in nichts von denen der Lymphdrüsen unterscheiden. Die heteroplastische Potenz, die differenzirungsfähige Variabilität der grossen Lymphocyten von Lymphdrüse und Milz ist ebenso vorhanden wie bei den grossen Lymphocyten des Knochenmarks, nur dass sie hier dauernd schon unter normalen Umständen zur Thätigkeit gelangt, während sie dort für gewöhnlich sistirt und schlummert und nur unter Umständen zur Geltung kommt. Umgekehrt giebt es Fälle (Lymphocytenleukämie), wo ungekörnte basophile grosse Lymphocyten des Knochenmarks, statt sich zu granulirten Myelocyten und Megaloblasten umzugestalten, von einem derartigen Arterhaltungstriebe ergriffen werden, dass sie ihre metaplastische Differenzirungsthätigkeit einstellen[2]). Da man also in praxi die grossen Lymphocyten der Lymphdrüse von denen des Marks unmöglich unterscheiden kann, und da ausserdem sich beide Formtypen auch functionell völlig gleich verhalten, hat es somit auch nicht einmal theoretische Berechtigung,

1) s. L. Michaelis und A. Wolff, Ueber Granula in Lymphocyten. Virchow's Archiv. 167. 1902. — Ferner Aschheim, Zur Kenntniss der Erythrocytenbildung. Archiv f. mikrosk. Anatomie. 60. 1902. S. 270—273.

2) Von diesem „aplastischem Vorgang zu trennen ist jener andere, bei dem es zu einer „Atrophie" der Granula in Zellen mit oxyphilem Cytoplasma kommt.



lymphogene, splenogene und myelogene Lymphocyten zu unterscheiden, sondern es ist zweckmässig, diese alle zusammen als hämatogene Lymphocyten, d. h. Lymphocyten des hämatopoëtischen oder reticulären Gewebes zusammenzufassen und sie in Gegensatz zu bringen zu den histiogenen Lymphocyten (Plasmazellen) des granulirenden Bindegewebes. Auch diese letzteren können allerdings, wie wir in früheren Arbeiten ausgeführt haben, in die Circulation gerathen, und für die Lymphocyten des Blutes bleibt somit der Name „Lymphocyt“ nach wie vor ein rein morphologischer Begriff, da man einer derartigen Lymphzelle in praxi ihre histiogenetische Abstammung nicht ansehen kann. Theoretisch ist es aber trotzdem zweckmässig, histiogene und haematogene Lymphocyten einstweilen noch zu unterscheiden[1]), weil die im entzündeten Bindegewebe auftretenden Rundzellen, wie von mir a. a. O. ausgeführt ist, nicht aus dem Blut ausgewanderte Exsudatzellen sein können, sondern als histiogene Bildungszellen aufgefasst werden müssen. Es könnten zwar auch in lympathischen Apparaten vorkommende Lymphocyten bei gewissen Krankheiten mit der Blutbahn dorthin deportirte, eingeschwemmte und festgehaltene histiogene Lymphocyten sein; auch von den autochthonen Lymphocyten, die normaler Weise das Parenchym dieser Apparate bilden, ist es sehr wahrscheinlich, dass sie ursprünglich von histiogenen Zellen des stromatischen Reticulums abstammen. Trotzdem ist für die Morphologie der Entzündungsproducte die Feststellung wichtig, dass im Eiter vorkommende grosse Lymphocyten oder im granulirenden Bindegewebe sich findende grosse und kleine Lymphocyten theoretisch nicht wohl haematogenen Ursprungs sein können.

Andererseits sind auch die grösseren histogenen Lymphocyten des Granulationsgewebes indifferente differenzirungsfähige „Lymphoidzellen“, die sich zu gekörnten myelocytoiden α- und γ-Zellen umgestalten können.

Nach den angeführten Begründungen wären also Lymphoidzellen und grosse Lymphocyten nicht untergeordnete Begriffe, so zwar, dass die Lymphocyten aus den Lymphoidzellen hervorgehen, sondern völlig identische Begriffe von gleichem morphologisch-tinctoriellem Verhalten und gleichen functionellen Potenzen. Es besteht weder eine practische Möglichkeit noch eine theoretische Nothwendigkeit resp. Zulässigkeit, beide zu trennen, und es ist lediglich Sache des Geschmacks, ob man grosse ungekörnte basophile Zellen als Lymphoidzellen des Myeloidgewebes oder grosse Lymphocyten des Lymphoidgewebes bezeichnen will[2]).

Ferner sind auch diese besagten grossen Lymphocyten (Lymphogonien) als ausschliessliche, specifische Lymphgewebszellen nicht aequivalent oder coordinirt den grossen gekörnten Myelocyten (Myelogonien) im Sinne

1) Ebenso wie es histogene und hämatogene Mastzellen (und Eosinophile) giebt.

2) S. a. a. O. den Zusatz bei der Correctur am Ende der Abhandlung, der auf eine neueste etwas erweiterte Auslassung von A. Wolff über diese Frage Bezug nimmt.



specifischer Myeloidgewebszellen; sie sind nicht analoge, extreme Differenzirungsprodukte einer indifferenten (lymphoiden) Mutterform ohne direkten genetischen Connex mit einander wie etwa Myelocyten und Megaloblasten, sondern sie stehen in einem Unterordnungs- bezw. genealogischen Abhängigkeitsverhältniss so zwar, dass der grosse Lymphocyt die tiefer stehende Stammzelle ist, aus der sich der Myelocyt herausdifferencirt. In entsprechender Weise ist das lymphoide Gewebe ein reticuläres Gewebe von weniger entwickelten Valenzen als das reticuläre Myeloidgewebe; beide aber sind in gleicher Weise reticuläre Gewebsformationen, die keineswegs als heterogene Dinge conträrer Polarität aufgefasst werden dürfen. Das Lymphoidgewebe höherer Säuger hat in embryonalen Epochen rothe Blutzellen ebenso producirt, wie es später das Knochenmark thut; bei niederen Säugern thut solches die Milz auch postembryonal.

Bei niederen Wirbelthieren (Knochen- und Knorpelfischen) werden Granulocyten und Erythroblasten auch ohne Knochenmark producirt und selbst bei Wirbellosen finden wir Granulocyten.

Ehrlich meint, dass bei allen Wirbelthieren constant Eosinophile und Mastzellen sich fänden, während die „Specialzellen“ different seien[1]). Rawitz[2]) hat nun aber bereits gezeigt, dass bei den Teleostiern Eosinophile nicht vorkommen. Umgekehrt hat Meinertz[3]) darauf hingewiesen, dass in der gesammten Wirbelthierreihe und auch bei den Wirbellosen, soweit überhaupt Reticulärgewebe vorkommt, also auch ohne Lymphdrüsen, constant allein solche Zellen gebildet werden, die wir nach der Summe ihrer morphologisch-tinctoriellen Kriterien als „Lymphocyten“ bezeichnen müssen. Diese sind also die Grund- und Urformen aller Leukocytentypen.

b) Mein oben entwickeltes System unterscheidet in Anlehnung an Ehrlich, verschiedene differente und differenzirte Leukocytenformen, die sämmtlich Glieder Einer Familie sind, von Einer Grundform sich herleiten, aber, wenn einmal differencirt, den specifisch erworbenen Artcharakter constant festhalten und auch auf ihre Zelltheilungs-Producte vererben. Mit Ehrlich erblicke ich in der verschiedenen Granulation einer Zelle den verschiedenen morphologischen Ausdruck eines verschiedenen functionellen Vermögens bezw. eines verschiedenen Functionszustandes, der die Folge eines entsprechend verschiedenen plastischen Reizes ist.

Die indifferente grosse Lymphoidzelle wird unter dem plastischen Reiz a) zur Mastzelle, d. h. zu einer Zelle, die in Stand gesetzt ist, Granulationen bestimmter Art zu produciren und abzusondern, die sich färberisch wie die bekannten γ-Granulationen verhalten.

1) cf. aber v. Niegolewski, In.-Diss. München 1894.
2) Rawitz, Arch. f. mikroskop. Anat. LVI. 1900.
3) Meinertz, Virch. Arch. 168. 1902.



Unter einem anderen plastischen Reiz b) aber entsteht aus dem gleichen indifferenten grossen Lymphocyten eine eosinophile Zelle.

Mastzellen, neutrophile und eosinophile sind also hiernach coordinirte differencirte Tochterformen einer gemeinsamen indifferenten Mutterzelle, die jetzt nicht mehr in einander übergehen.

Am Gegensatz zu dieser Anschauung kennt Arnold überhaupt nur Ein Leukocytengebilde als solches an, welches von proteusartiger Variabilität unter den verschiedensten functionellen Reizen die verschiedensten morphologischen Veränderungen an Kern und Protoplasma annehmen kann. Die verschiedenen morphologischen Erscheinungsformen der Leukocyten sind für Arnold nicht die Ergebnisse plastischer Reizungen und generativer Zellentwicklung der Alterung und Differenzirung, sondern lediglich das Ergebniss verschiedener functioneller Bethätigungen. Je nach den verschiedenen, an mononucleäre und polynucleäre Leukocyten herantretenden Bedingungen sollen diese Zellen bald ungranulirt imponiren, bald als neutrophil oder eosinophil gekörnt in die Erscheinung treten. Hiernach kann also nicht nur, was wir ja auch zugeben, eine unreife ungekörnte einkernige Zelle Körner produciren, sondern es soll auch eine polynucleäre gekörnte γ-Zelle in eine anders gekörnte α-Zelle sich umwandeln können, und umgekehrt, kurz ein polynucleärer Leukocyt, je nach Bedarf, neutrophile Körnung aufweisen oder als eosinophile Zelle in die Erscheinung treten.

Er stützt diese seine Ansicht, die neuerdings in einer sehr umfangreichen und breitfundirten Arbeit von Hesse[1]) vertreten wird, in erster Linie auf „Uebergangsbilder", d. h. darauf, dass Leukocyten vorkommen, die angeblich zweierlei Granula, will sagen, Granula verschiedener Chromatophilie in demselben Zellleibe enthalten.

Dem gegenüber ist zu betonen, dass man dort, wo diese scheinbaren Bastard- und Zwitterformen vorkommen, dieselben sehr wohl mit Ehrlich so deuten kann, dass die anscheinend basophilen, (in Wirklichkeit nur cyanophilen) Körnungen einfach nur wasserreicher bez. weitporiger sind, als die fertigen, normalen erythrophilen bezw. xantophilen[2]) Körnungen. Erstere sind demnach als gequollene und degenerative bezw. junge und unfertige Körner anzusehen, da wir ja wissen, dass der erytrophile Färbungszustand aus dem cyanophilen hervorgeht, bezw. in ihn übergehen kann[3]). Wir wissen, dass je nach dem vorbehandelnden Fixationszustand auch die Specialgranulationen der meisten Thiere in

1) Hesse, Zur Kenntniss der Granula der Zelle des Knochenmarks bezw. Leukocyten. Virch. Arch. 167. 1902.

2) Pappenheim, Grundriss der Farb-Chemie. S. 199 u. folg.

3) Degenerirte und schlecht fixirte α-Körner färben sich oft im Triacid mit der dunkelen Neutralfarbe.



basischen, neutralen und saueren Farbstoffen tingibel sind und dass auch die neutrophile Granulation des Menschen unter Umständen (im gonorrhoischen Eiter — Jannowsky) in sauren Farbstoffen (C. S. Engel) oder auch mit basischen Farbstoffen (H. Hirschfeld) geärbft werden kann.

Nach der Theorie der physikalischen Farbstoffelection, die sich, wie ich das eingehend a. a. O. erörtert habe, der chemischen Farblehre ausgezeichnet unterordnet, hat man in einem sich mit einem dunkelen basischen Farbstoff färbenden Granulum nicht ohne Weiteres ein basophiles Gebilde zu erblicken; umgekehrt ist nicht alles ohne Weiteres eosinophil, was sich mit Eosin färben lässt. Zur näheren Identificirung eines Mastzell- oder eosinophilen Korns gehört noch die nähere morphologische Bestimmung und das Verhalten gegenüber sonstigen assistirenden chemischen und physikalischen Untersuchungsmethoden.

Wenn schon man also anzunehmen hat, dass ein reifes eosinophiles Korn aus einer cyanophilen, basophil erscheinenden, Vorstufe hervorgeht, so habe ich doch bei meinen zahlreichen, daraufhin gerichteten Untersuchungen niemals eine Zelle gefunden, die echte γ und α Körner nebeneinander in dem gleichen Zellleib führt. Die genannte Missdeutung beruht eben darauf, dass wir zufällig gewohnt sind, unsere Farbmischungenso zu combiniren, dass meistens der dunklere Farbstoff zugleich ein basischer Farbstoff ist.

Während die meisten histologischen Substrate sich, wenn auch mehr oder minder gut, sowohl mit basischen als auch sauren Farbstoffen färben lassen, so sind gerade die echten reifen Mastzellkörner und eosinophilen Körnerbildungen Beispiele einer geradezu einzigen specifischen Chromatophilie, d. h. sie färben sich ausschliesslich nur mit basischen bezw. nur mit sauren Farbstoffen.

Arnold verkennt somit die Thatsache, dass unreife oder degenerirte wasserhaltige eosinophile Körner sich physikalisch cyanophil, chemisch indes bloss amphophil verhalten, während reife normale α-Körner physikalisch erythrophil, chemisch aber ausschliesslich oxyphil sind.

Arnold hält also nicht ganz genauer Weise Körner schon für basophil bezw. oxyphil, die aus einem Gemisch basischer und saurer Farben die basische bezw. saure Componente auswählen. Man darf sich aber mit dieser einen Färbungsmethode nicht begnügen und die Thatsache vernachlässigen, dass echte Mastzellenkörner nur in basischen, echte α-Körner nur in sauren Farbstoffen färbbar sind. Bei fortgesetzten Untersuchungen wird man stets finden, dass gewisse dieser „Zwischenformen" sich einem Gemisch, das ausnahmsweis einen hellen basischen Farbstoff (Vesuvin) und einen dunklen sauren Farbstoff (Wasserblau oder Indulin) enthält, ganz paradox verhalten. In diesem Gemisch färben sich natürlich gewöhnliche, echte eosinophile Körner blau; aber auch die angeblich basophilen Körner der Mischzellen färben sich mit der blauen sauren Componente, statt mit Vesuvin, ein



Beweis, dass sie nicht wirklich basophil, sondern nur amphophil-cyanophil[1]) sich verhalten (pseudoeosinophil, indulinophil).

Ferner weisen die echten Mastzellkörner die Eigenschaft der Metachromasie gegenüber gewissen violetten und rothen basischen Farbstoffen auf. Würden also in einer Zelle eosinophile und Mastzellkörner nebeneinander vorkommen, so müsste man bei singulärer Färbung mit nur Einem metachromatischen basischen oder mit nur Einem sauren Farbstoff in dieser Zelle, neben positiv gefärbten Körnern, ungefärbte, d. h. negativ gefärbte, als Körner zu deutende, scharf umschriebene Lücken (Vacuolen) im Zellleib wahrnehmen können. Diesen Befund habe ich nach meinen Untersuchungen niemals erheben können.

Aber auch noch eine andere Beobachtung scheint mir schwerwiegend gegen die Arnold'sche Auffassung von der Einheitlichkeit der Leukocytennatur zu sprechen und vielmehr im Sinne einer Multiplicität der Formenim Sinne Ehrlich's zu deuten. Während nämlich zwar die einander entsprechenden unreifen einkernigen Zellformen mit den grossen blassfärbbaren Kerngebilden mehr oder minder den gleichen Kernhabitus darbieten so dass allerdings der von Grawitz gezogene Schluss eines möglichen Ineinderübergehens naheliegend ist, findet man bei den höchst differenzirten Leukocytenformen mit polynucleärer Kernfigur einen höchst verschiedenen und mannigfaltigen Kernhabitus.

Die typische Kernfigur der neutrophilen Leukocyten ist ja männiglich bekannt und braucht von mir daher nicht näher im Einzelnen geschildert werden. Anders steht es mit den Kernen der polynucleären α- und γ-Zellen.

Beim Menschen allerdings haben auch die polynucleären Eosinophilen zumeist eine fast gleiche Kernfigur wie die ε-Zellen, und hier beim Menschen war allerdings die Annahme möglich und entschuldbar, die H. F. Müller und auch Lenhartz im Sinne Arnold's gemacht haben, dass nämlich die polynucleären neutrophilen Zellen direct eben wegen dieser Aehnlichkeit, in polynucleäre eosinophile Zellen übergehen möchten.

Ganz anders gestaltet sich aber die Sachlage, wenn man entsprechende α-Zellen bei anderen Thierspecies betrachtet. So weichen z. B. bei Ratten und Mäusen die meistens ringförmigen Kerne der so-

1) Demnach muss ich hierin auch E. Grawitz entgegentreten, der (l. c. S. 104) mich anscheinend missverstanden hat und in Anlehnung an Arnold einkernige gekörnte eosinophile und neutrophile Zellen aus einkernigen basophil gekörnten Zellen hervorgehen lässt. Ebensowenig wie für die polynucleären Zellen kann ich diesen Modus für die mononucleären zulassen. Das Vorstadium der α- und ε-Granulen ist kein basophiles, sondern nur ein pseudobasophiles; es ist in chemischer Beziehung amphophil (hat eine basophile Quote), physikalisch aber cyanophil. Es sind demnach die einkernigen α, γ und ε-Zellen coordinirte, verschieden differenzirte Tochterzellen des grossen Lymphocyten, die in keinem direkten genetischen Connex unter einander selbst stehen.



genannten polynucleären α-Leukocyten im höchsten Grade von den gewöhnlich polymorphen Kernen der specialkörnigen (amphophilen, indulinophilen, pseudoeosinophilen) Zellen ab. Hier würde man auf einen solchen Verdacht des Ineinanderübergehens garnicht kommen können.

Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Menschen für die neutrophilen resp. eosinophilen Zellen einerseits und die polynucleären Mastzellen andererseits. Im Gegensatz zu der typischen Kernfigur der ersteren beiden weisen die letzteren überwiegend eigenthümlich epheublattförmige Kernfigurationen (bei Hämatoxylinfärbung) auf.

Wenn demnach also auch beim Menschen Zellen[1]) vorkommen, die unter gewöhnlicher Fixation und Färbung so feine Granulationen darbieten, wie sie die neutrophilen Zellen sonst zeigen, dagegen sich scheinbar eosinophil verhalten, d. h. nicht die neutrale Farbe, sondern nur die saure Componente des Farbgemisches aufnehmen, so hat man hierin keine unklassificirbaren Mittelformen zu sehen, sondern die Morphologie der Körner spricht für neutrophile Zellen, deren Körner pathologischer Weise eine chemische Degeneration erfahren haben, ganz ebenso, wie es Janowski für die neutrophilen Eiterzellen des gonorrhoischen Secrets beschrieben hat.

Während wir sub a) die Ansichten zurückgewiesen haben, die eine Entstehung polynucleärer gekörnter ε-Zellen im Blut aus kleinen Lymphocyten oder grossen mononucleären Leukocyten durch Kernumwandlung und gleichzeitige Granulaproduction für möglich halten, oder auch ein Heranwachsen kleiner Lymphocyten zu grossen mononucleären Leukocyten zulassen, haben wir jetzt die Weiterentwicklung von polynucleären ε-Zellen zu α-Zellen zurückgewiesen. Es besteht also zwischen den 4 Typen des normalen Blutes, kleinen Lymphocyten, grossen mononucleären Leukocyten, polynucleären Neutrophilen und Eosinophilen, kein directer Convex, sondern ihre verwandtschaftlichen Beziehungen sind nur die, die unser Schema angiebt.

Nur ein Befund ist es, der auf den ersten Blick für Arnold zu sprechen scheint. Färbt man mit Methylenblau + Eosin oder mit Auramin + S-Violet Knochenmark neugeborener Meerschweinchen, oder auch leukämisches Blut und Knochenmark, so findet man (im letzteren Fall bisweilen, im ersteren fast stets) bei beiden Färbungen einkernige gekörnte Zellen, die neben oxyphilen Körnern nicht an einer bestimmten Stelle im Haufen angeordnete (wie dies die unreifen Körner thun) sondern diffus zwischen ihnen anscheinend deutliche basophile Körner führen. Bei genauerem Zusehen zeigt sich aber, dass diese anscheinend basophilen Körner die basophile Grundsubstanz des eosinophilen Myelocyten darstellen, in die diese α-Körner eingebettet sind, so dass jedes Korn von

1) Siehe E. Grawitz: Klinische Pathologie des Blutes. II. Aufl. 1902. S. 104.



solcher umgeben ist, ein Beweis, dass die α-Myelocyten von grossen Lymphocyten sich herleiten. Beim Kaninchen ist diese intergranuläre Grundsubstanz zwischen den Körnern meist sehr mächtig und daher nicht immer so leicht als solche zu erkennen. Beim Meerschweinchen liegen die Körner aber stets viel dichter, und die Grundsubstanz scheint auf einen schmalen Saum um jedes einzelne Korn reducirt, so dass der Eindruck entsteht, als ob neben jedem oxyphilen Korn ein basophiles liegt.

Sehr schwer ist es schliesslich vom Gesichtspunkte der Arnold-schen Auffassung aus zu verstehen, dass schon normaler Weise im Knochenmark neben einander die verschiedensten verschieden granulirten Leukocytenformen vorkommen. Hier in dieser Brutstätte der Leukocyten sind dieselben ja noch gar nicht unter die Abhängigkeit der verschiedenen functionsauslösenden Reize gelangt, sondern hier werden doch die Zellen lediglich gebildet und aufbewahrt, um später zu geeigneter Zeit an den Schauplatz ihrer Functionsbethätigung entsandt werden zu können. Wir müssen uns somit einstweilen weiter zu der Ehrlich'schen Auffassung der Multiplicität der Leukocytenformen bekennen, bleiben aber unserer ursprünglichen Auffassung getreu, dass die Leukocyten sämmtlich unter einander in genealogischem Abhängigkeitsverhältniss stehen, so zwar, dass sie sämmtlich Glieder einer Familie sind, die von einer indifferenten Stammform, dem grossen Lymphocyten, sich herleiten, dass sie also nur indirekt in genetischem Connex durch Vermittelung dieser Stammform stehen, dass aber ein direktes Ineinanderübergehen zweier coordinirter und differenzirter, bloss ähnlicher Tochterformen einstweilen immer noch als ausgeschlossen gelten muss.

Theil II.

Die Wandlungen der Lehre von der Leukämie und ihre moderne Auffassung.

Die Virchow'sche Auffassung.

Da ich darauf hinaus möchte, einige theoretische Erörterungen an gewisse atypische als Leukämie zu deutende Blutveränderungen zu knüpfen, die allerdings auch schon hier und da erwähnt worden sind, ohne dass indess bisher ihre principielle Wichtigkeit erkannt worden wäre, so muss ich zu dem Zwecke vorerst etwas weiter ausholen, und die Geschichte der Wandlungen, die unsere Vorstellung über das Wesen der Leukämie bis heute durchgemacht hat, kurz rekapituliren.

Das Krankheitsbild der Leukämie ist als ein besonderes zuerst von Virchow beschrieben und herausgehoben worden aus einer Gruppe von Erkrankungen, die Rokitansky und Bennet als „pyämische" bezeichnet hatten. Als ihr charakteristisches Symptom wurde die Ver-



mehrung der farblosen Zellen im Blute erkannt, die gewöhnlich von einem echten hyperplastischen Milztumor (lienale Leukämie) oder von Lymphdrüsenschwellungen (lymphatische Leukämie) begleitet ist und die, im Gegensatz zu der gewöhnlichen, relativ geringen, oft mit Lymphadenitis oder Splenitis vergesellschafteten und nur temporären Leukocytose, eine excessive, progrediente und perniciöse ist.

Im Gegensatz zur Leukämie bezeichnete man als lienale resp. lymphatische Pseudoleukämie Fälle von Milz- und Drüsenschwellung ohne entsprechende charakteristische Blutveränderung.

Die nächste Frage, die nun die Forscher beschäftigte, war die nach der Ursache dieser auffälligen Leukocytenvermehrung. Handelte es sich um vermehrte Bildung oder verminderten Untergang? Stehen die concomittirenden Milz- und Drüsentumoren in ursächlichem Zusammenhang mit der Leukocythämie, indem sie, primär erkrankt, das Blut secundär metakerastisch afficiren, oder ist solches nicht der Fall? Mit anderen Worten: sind sie als active Geschwulstbildungen zu deuten, oder sind sie als Folgeerscheinungen des etwa primär erkrankten Blutes, als spodogene Retentionstumoren aufzufassen? Ist also die Leukämie eine Erkrankung des Blutes oder der blutbildenden Organe? —

Virchow selbst, der ein sich selbst zu erhalten fähiges Blutgewebe nicht anerkennt, vertritt den letzteren Standpunkt. Für ihn war die Blutveränderung eine Folge der Milz- oder Lymphdrüsen-Hyperplasie, die entweder zur grosszelligen Splenämie oder zur kleinzelligen Lymphämie führte, so dass demnach die Leukämie, ebenso wie eine Leukocytose, die Folge einer Proliferation von Milz- oder Lymphdrüsenzellen wäre, die, ähnlich wie beim Follicularkatarrh der Schleimhäute, hier in das Blut hinein desquamirt würden. Eine Stütze fand diese Ansicht in dem beobachteten Factum, dass in gewissen Fällen das Auftreten eines leukämischen Blutbefundes sich an eine vorangegangene aleukämische, d. h. also pseudoleukämische Geschwulstbildung von Milz und Drüsen anschloss, so dass hieraus mit gewissem Recht geschlossen werden durfte, dass die vorangehende Geschwulstbildung die Ursache und nicht die Folge der leukämischen Blutveränderung sei.

Je nach dem klinischen Palpationsbefunde unterschied man also damals eine lienale und eine lymphatische Form der Leukämie, zu der allenfalls noch, wenn Milz und Drüsen beide geschwollen waren, eine lienal-lymphatische Mischform hinzutrat.

Die Löwit'sche Auffassung.

Ein Hauptvertreter der entgegengesetzten Richtung, die in der Leukämie umgekehrt in erster Linie eine primäre Erkrankung des Blutes selbst, eine echte Dyskrasie, dagegen in den Tumoren spodogene accidentelle Folgeerscheinungen des verminderten Untergangs gesehen wissen





wollte, war Löwit. Derselbe stützte seine Ansicht vor Allem auf gewisse, damals publicirte Fälle von Leukocytenvermehrung im Blute, die angeblich ohne jede Vergrösserung von Milz und Lymphdrüsen verlaufen waren, sowie darauf, dass die anatomisch sonst gleichwerthigen pseudoleukämischen Milz- und Drüsentumoren doch auch ohne Leukocytenvermehrung im Blute verlaufen, andererseits aber im leukämischen Blut Mitosen gefunden werden.

Die Lehre Neumann's.

In ein ganz neues Stadium trat die Leukämiefrage durch die epochalen Untersuchungen Neumann's, der noch vor Bizzozero als Erster die fundamentale Bedeutung des Knochenmarkes speciell für die Blutbildung aufdeckte. Für die Theorie des leukämischen Processes wurde durch Neumann die Rolle des Kochenmarkes in in den Vordergrund gerückt und somit der alten Anschauung Virchow's von der primären, geschwulstartigen Erkrankung der blutbildenden Organe, wenn auch in etwas modificirter Form, gegenüber der Lehre Löwit's, zum Rechte verholfen.

Neumann zeigte, dass im Gegensatz zur Pseudoleukämie, wo dies nicht der Fall ist, in allen gut beobachteten, speciell mikroskopisch beobachteten Fällen von Leukämie das Knochenmark erkrankt ist, und zwar sei diese Erkrankung des Knochenmarks als ein Aequivalent bezw. Analogon jener schon bekannten hyperplastischen Milz- und Drüsenschwellung aufzufassen. Befällt nämlich der geschwulstbildende Reiz Lymphdrüsen oder Milz, so resultire blos Pseudoleukämie, befalle er aber das Knochenmark, so muss dasselbe, da es nicht schwellen kann, in Folge der hier waltenden besonderen äusseren Verhältnisse in die Blutbahn hineinwuchern; es resultirt echte Leukämie. Hiernach gäbe es also keine myelogene Pseudoleukämie; der den pseudoleukämischen Drüsen- und Milztumoren entsprechende Knochenmarksprocess führt eben zu echter Leukämie. Werden nun zuerst Milz- und Lymphdrüsen in Hyperplasie versetzt und secundär dann auch noch das Knochenmark, springt also der geschwulstbildende Process metastasirend auf das Knochenmark über, so haben wir solche Fälle, bei denen eine Pseudoleukämie in Leukämie übergeht[1]). Hierdurch erklärt sich also Löwit's Einwand, weshalb Drüsen- und Milztumoren oft ohne leukämische Blutbildung vorkommen (Pseudoleukämie); können sie doch gar nicht die Ursache einer solchen sein; es sind nämlich auch bei leukämischem Blut die Drüsen- und Milztumoren nur als accidentelle, nicht ursächliche Begleitmomente aufzufassen, allenfalls sie dafür sprechen, dass der Leukämie ein pseudoleukämisches Prodromalstadium vorausgegangen ist.

1) Mosler: Virchow's Archiv 114, Fleischer-Penzoldt: Deutsches Archiv, Klinische Med. 26, 1880, Kühnau u. Weiss: Zeitschr. für klin. Med. 32, 1897, Brandenburg: Charité-Annalen 25, 1890.



(Wir werden später sehen, dass diese Anschauung für gewöhnlich nur bei der lymphatischen Erkrankungsform zutrifft, die Milztumoren aber gewöhnlich anders zu deuten sind).

Nach Neumann giebt es also jedenfalls keine Leukämie ohne Knochenmarkserkrankung; nur eine Geschwulstbildung des Knochenmarks kann zu Leukämie führen. Mit anderen Worten: Jede Leukämie ist unmittelbar myelogenen Ursprungs. Der lienalen und lymphatischen Pseudoleukämie entspricht eine myelogene Leukämie, d. h. eine diffuse Hyperplasis des Knochenmarks, bei der die charakteristische Blutveränderung lediglich begleitendes Symptom ist. Von diesem Gesichtspunkte aus wäre demnach der Begriff einer myelogenen Pseudoleukämie undenkbar.

Andererseits müssen nach dieser Lehre Neumann's die von Löwit ebenfalls für seine Theorie ins Feld geführten älteren Fälle von Leukämie ohne Milz- und Drüsenveränderung ganz einfach als auf einer, der klinischen Beobachtung entgangenen, geschwulstartigen Veränderung des Knochenmarks beruhend gedeutet werden. (Fall Litten's). Auch inzwischen publicirte Fälle von Leukämie mit angeblichem Intactsein des Knochenmarks haben einer eingehenden Kritik Neumann's[1]) nicht Stand halten können, und auch die wenigen bisher unaufgeklärten Fälle[2]) beruhen möglicherweise auf unabsichtlich ungenauer Beobachtung.

Zweierlei Veränderung kann nun wie Neumann zeigte, das Knochenmark bei der Leukämie aufweisen; bei der einen, der früher sogenannten lienalen Leukämie, die von einem Milztumor begleitet ist, erscheint das Mark der spongiösen Knochen makroskopisch und mikroskopisch normal, dagegen zeigt das Diaphysenmark oft bereits makroskopisch eine pyoide Beschaffenheit, wennschon es sich mikroskopisch zwar nicht wie Fettmark, wohl aber wie normales rothes Mark verhält. Diese Veränderung, die sich besonders in langen Extremitäten-Knochen findet, beruht darauf, dass das rothe Epiphysen-Mark in das Fettmark der Diaphyse hineinwuchernd einbricht, es zum Schwund bringt und substituirt.

Bei der zweiten Form, der früher sogenannten Lymphdrüsen-Leukämie, erscheint das Mark überall, also auch in den Diaphysen, makroskopisch wie normales rothes Mark von Himbeergeleefarbe, ähnlich wie bei Anämien; untersucht man aber mikroskopisch, so findet man eine durchgreifende schwerwiegende Veränderung. Das Mark ist „lymphadenoid" degenerirt, besteht nur noch, wie lymphatisches Gewebe, aus Lymphocyten, während das rothe Diaphysenmark bei Anämie einfaches normales

1) Neumann: Berliner Klin. Wochenschr. 1880.

2) Bisher sind lediglich 3 Fälle von Leukämie unaufgeklärt geblieben: der bekannte Fall von Fleischer-Penzoldt: Dtsch. Archiv für klin. Med. XXVI. 1880; ferner ein Fall von Eichhorst: Virchow's Arch. 130, und ein Fall von Hirschlaff: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 62, 1889.



rothes „lymphoides" Mark ist, d. h. aus Myeloidgewebe besteht, in dem besonders die Erythroblasten stark vermehrt sind. Also bei der lymphatisch-myelogenen Leukämie ist rothes Mark und Fettmark lymphadenoid degenerirt, bei der lienal-medullären Form das Fettmark von hineingewuchertem Myeloidgewebe substituirt, wodurch es ein pyoides Aussehen erhält; bei der Anämie das Fettmark in normales lymphoides rothes Myeloidgewebe, das es einst war, zurückverwandelt. In Anlehnung an die Neumann'sche Lehre hatte man also anzunehmen, dass lymphatisch-myelogene Leukämie, die Leukämie in Folge lymphadenoider Markveränderung, aus lymphatischer Pseudoleukämie hervorgeht und entsprechend Leukämie mit pyoider Markbeschaffenheit sich an lienale Pseudoleukamie anschliesst.

Es ist nun aber nicht gesagt, dass bei einer Leukämie, bezw. zum Zustandekommen einer leukämischen Blutveränderung, auch das gesammte Knochenmark des Körpers sogleich total verändert sein muss. Die diffuse Hyperplasie einer grösseren Region genügt schon zum Zustandekommen schwächerer Grade leukämischer Blutveränderung. Bei jenen Fällen von Leukämie mit angeblich normalem Knochenmark kann also sehr wohl möglicherweise das untersuchte Mark makroskopisch normal erschienen sein, das Fettmark gelb, das spongiöse Mark roth, während eine mikroskopische Untersuchung hochgradige Veränderungen ergeben haben würde; oder aber es kann von dem scheinbar normalen rothen Mark zufällig eine wirklich nicht veränderte Parthie zur mikroskopischen Untersuchung gekommen sein. Jedenfalls spricht das Fehlen Charcot'scher Krystalle in dem angeblich ebenfalls normalen Mark des Leukämiefalles Leube-Fleischer[1]), dass das dort vorhandene rothe Mark nicht lymphoides, sondern lymphadenoides Mark gewesen ist. Das normale rothe „lymphoide" Mark besteht eben aus typischem Myeloidgewebe mit gekörnten eosinophilen Zellen; es ist bei jeder lienal-myelogenen Form der Leukämie im Mark spongiöser Knochen unverändert vorhanden; das rothe lymphadenoide Mark der lymphatisch-myelogenen Leukämie aber besteht aus lymphadenoidem Gewebe, d. h. aus Lymphocyten ohne gekörnte Leukocyten.

Das Vorkommen von Mitosen im Blute schliesslich, auf das Löwit besonderes Gewicht legte, kann seinerseits ebenfalls sehr gut zu Gunsten der hyperplastischen Natur des leukämischen Processes ausgelegt werden.

Während bei den meisten Fällen von Leukämie, besonders der lymphatisch-myelogenen Form, in Folge der Wucherung des Knochenmarks die Knochensubstanz osteoporotisch rareficirt ist, fand sich bei dem bekannten Falle von Heuck[2]) eine concentrische Verdickung der

1) Leube-Fleischer, Virchow's Archiv LXXXIII.
2) Heuck, Virchow's Archiv 78. 1879.



Knochencompacta mit Osteosklerose und Rarefication (Atrophie) des Markes. Auch dieser Fall indes spricht nicht gegen einen hypertrophischen Charakter des Markes bei der Leukämie, da hier wohl nur zugleich mit den Lymphocyten auch die Osteoblasten zur vermehrten Bildung und Thätigkeit gelangt sind. Auch nach anfänglicher Bindegewebsproliferation (Granulation) folgt bekanntlich meist Sklerose und Induration.

Wir sahen also, dass die erwähnte lymphadenoide Degeneration des Knochenmarks sich stets bei den Fällen von Leukämie fand, die mit Lymphdrüsenschwellung einherging. Bei ihr besteht eine Lymphocytenvermehrung im Blut. Dagegen fand sich die pyoide Veränderung in den Fällen mit begleitendem Milztumor und diese Form wies gewöhnlich einen grosszelligen Blutbefund auf. Es sind dies also solche Fälle, die man früher als lienale Form der Leukämie bezeichnete. Unter dem Eindruck der Neumann'schen Betrachtungen musste man nunmehr klinisch-anatomisch von einer lymphatisch-medullären und einer lienal-medullären Form der Leukämie sprechen. Zu diesen beiden trat dann noch drittens die rein medulläre Form[1]) ohne begleitende Milz- oder Drüsenschwellung.

Von der Pseudoleukämie.

In der Folgezeit wurden diese Neumann'schen Anschauungen nur in einem Punkte etwas modificirt, indem nämlich von Runeberg[2]) und von v. Baumgarten[3]) auch noch der Begriff der myelogenen Pseudoleukämie eingeführt wurde, die somit in Gegensatz zur lienalen und lymphatischen Pseudoleukämie einerseits und zu den medullären Leukämien andererseits gesetzt wurde. Man verstand hierunter, dem Sinne entsprechend, geschwulstartige hyperplastische Veränderungen des Knochenmarks (mit Osteoporose oder Osteosklerose) ohne charakteristischen Blutbefund. Im Gegensatz aber zur diffusen Myelomatose einer totalen bestimmten Knochenmarksregion, die ja bekanntlich nach Neumann zur Leukämie führt, handelt es sich hier um multiple locale circumscripte Myelome innerhalb des Knochenmarks, eine Veränderung, die eine Analogie hätte etwa in der Follikelschwellung der nicht vergrösserten oder auch geschwollenen Milz, zumal diese Myelome selbst, macroskopisch zwar grau und pyoid erscheinend, genau genommen, ihrer mikroskopischen Zusammensetzung nach, sich als Lymphome herausstellten.

Die einzelnen Formen der Pseudoleukämieen kommen oft miteinander combinirt vor. Das Nebeneinandervorkommen von pseudoleukämischen

1) Als ein solcher Fall von rein medullärer Leukämie in erwähntem Sinne cursirt in der Litteratur der bekannte Fall von Litten, Berliner Klin. Wochenschrift, 1887, S. 257.

2) Runeberg, Deutsch. Archiv für klin. Medicin. XXXIII. 1883.

3) v. Baumgarten, Arbeiten aus dem pathologischen Institut „Tübingen“, 1899, Seite 499.



Milz- und Drüsenschwellungen war bereits längst bekannt. Es steht aber zu vermuthen, dass sich zu diesen beiden, leicht in die Augen fallenden anatomischen Veränderungen auch oft eine, der klinischen Beobachtung entgangene, latente medulläre Pseudoleukämie hinzugesellt haben wird. Dort, wo eine solche einmal isolirt klinisch oder bei der Obduction zur Beobachtung gekommen ist, wie in dem bekannten Fall von Nothnagel[1]), stand im Vordergrund des klinischen Bildes eine hochgradige Anämie, bedingt durch die hochgradige Ausschaltung des hämoglobinbildenden Markgewebes seitens der lymphatischen Neubildung. Es scheint nun nicht von der Hand zu weisen, dass auch Fälle von Pseudoleukämie mit besonders hochgradiger Anämie, (Anämia lymphatica, A. splenica: Jacksch, Strümpell, Banti) gleichzeitig mit latenter Myelombildung combinirt sind.

Wie eine lymphatische oder lienale Pseudoleukämie in eine Form von Leukämie übergehen kann, so kann dies theoretisch wohl auch eine solitäre myelogene Pseudoleukämie thun.

Mir scheint, als ob dies Fälle sind, die bisher unter der Stichmarke: „Uebergang von perniciöser Anämie in Leukämie" gegangen sind[2]). Man muss sich hierbei vorstellen, dass die circumskripten multiplen Lymphome im Knochenmark, die die Anämie verursachen, durch Vermehrhung, Wachsthum und Confluenz in diffuse lymphadenoide Degeneration des Knochenmarkes übergehen, für welche Anschauung besonders der bekannte Fall von S. Askanazy[3]) sprechen dürfte, bei dem

---

1) Nothnagel: Festschrift für Virchow II. 1891.

2) Körmöczi, ferner Litten: l. c. Waldstein, Virchow's Archiv 91. — Geissler-Japha, Gesellschaft der Charitéärzte. 1900. Münchener medic. Wochenschrift. 1900. S. 338. Jahrbuch für Kinderheilkunde 92, Supplementheft 1900. Im Gegensatz dazu nehmen Strauss und Rohnstein an, dass es sich hierbei um progressiv gesteigerte Störung der Blutbildung handelt, dass also beide Symptome Stufen einer functionellen Läsion sind, so zwar, dass bei der perniciösen Anämie die Reifung der Megaloblasten zu Normoblasten sistirt, bei der Leukämia lymphatica aber sogar die Umwandlung der Lymphocyten zu Megaloblasten. Die Autoren verkennen m. E. nach, dass Anämie eine Functionsstörung ist, deren anatomisches Knochenmarkssubstrat lediglich auf einer blossen Metaplasis beruht (megaloblastischer Regenerationsmodus), während es sich bei jener Leukämie in Folge lymphadenoider Degeneration auch um einen ausgesprochen hyperplastischen Vorgang handelt. Das Auftreten von Megaloblasten im Blut bei der Anämie ist ganz anders zu erklären und gar nicht zu vergleichen mit der Ueberschwemmung des Blutes mit Lymphocyten bei der lymphatischen Leukämie. Nur bei Kindern kann es vorkommen, dass infolge hier obwaltender besonderer Bedingungen anämisches Mark samt Erythroblasten in die Blutbahn in Masse eingeschwemmt wird. (cf. Theodor, Arch. f. Kinderheilk. XXVIII). Die bei Körmöczi in Rede stehende perniciöse Anämie kann darum gar keine echte, d. h. hämophthisische sein, sondern muss als myelophthisische Anämie, bedingt durch Myelome, aufgefasst werden. Anämie mit Myelocytose ist meist myelophthisisch.

3) S. Askanazy, Deutsches Archiv f. klin. Med. LXVIII. 1900.



lymphatische Leukämie mit Albumosurie einherging, ein Symptom, das sonst gewöhnlich nur bei Myelomen beobachtet wird.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass beim Uebergang von lymphatisch-lienaler Pseudoleukämie in myelogene diffuse Leukämie der letzteren öfter als man meint ein proleukämisches Stadium von intermediärer Myelombildung voraufgeht. Wir hätten demnach:

a) reine, primäre, lymphatische oder lienale Pseudoleukämie: locales malignes Lymphom-Hodgkin; multiple Lymphomatosis, Adenie-Trousseau; Splenomegalie-Banti;

b) primäre, solitäre, myelogene Pseudoleukämie (Lymphadenia ossium-Nothnagel, Anaemia pseudoperniciosa);

c) lienale oder lymphatische Pseudoleukämie (a) combinirt mit myelogener Pseudoleukämie (b) (Anämia lymphatica, Anämia splenica; v. Jaksch, Strümpell, Anämia pseudoleukämica);

d) myelogene Leukämie;

e) Uebergang von b zu d = sogen. Uebergang von perniciöser Anämie in Leukämie;

f) Uebergang von a zu d bezw. von c zu d.

Die Lehre Ehrlich's.

Während in der ersten Virchow'schen Epoche der Leukämieforschung die Namengebung in erster Linie an den klinischen Palpationsbefund anknüpfte, fanden wir, dass unter der folgenden, unter Neumann's Einfluss stehenden Epoche, den neuen Erfahrungen des anatomischen Obductionsbefundes eine noch grössere Rolle als bisher zuerkannt wurde.

Die moderne Aera steht unter dem Einflusse der von Ehrlich inaugurirten Blutforschung. Die wichtigsten Leitsätze seiner Lehre sind im Eingang unserer Abhandlung bereits kurz skizzirt. Wir hörten, dass er auf Grund der Exstirpationsversuche Kurloff's der Milz jegliche active Bedeutung für die celluläre Blutmischung abspricht; dies Organ wirke nicht activ cytokerastisch, sondern habe nur entmischende Bedeutung.

Somit kommen für die Blutbildung nur in Betracht der lymphatische Apparat und das Knochenmark, welche beide ja, wie wir sahen, nach Ehrlich in einer gewissen, streng geschiedenen Gegensätzlichkeit stehen sollen, indem ersterer nur Lymphocyten, letzterer nur Granulocyten (Leukocyten) liefere.

Für die Lehre von der Leukämie hatte diese Anschauung zur Folge, dass die Milz als Ursache für diese Krankheit ebenso wenig in Betracht kommt, wie für eine banale Leukocytose, dass mithin ein Milztumor bei der früher sogenannten lienalen Leukämie nur die Bedeutung eines passiven Ablagedepots im Sinne Löwit's beanspruchen kann.



Ebenso wie Neumann, leugnet er also die Möglichkeit einer lienalen Leukämie, andererseits aber ist er nicht so radikal wie dieser Forscher, der jede Leukämie überhaupt nur als durch unmittelbare Knochenmarks-erkrankung verursacht gelten lassen will, sondern er erkennt auch mit Virchow die Bedeutung der Lymphdrüsen für die Leukämie an, obwohl er, etwas inconsequent, im Uebrigen das Vorhandensein naher Beziehungen und auch sonstiger analoger Verhältnisse zwischen diesen Lymphdrüsen und der Milz anerkennt und zuzulassen geneigt ist. Er, der die scharfe Trennung von Myeloidgewebe einerseits und Lymphoidgewebe andererseits gezogen wissen will, rechnet die Milz ihrem histologischen Bau nach principiell in die Gruppe des Lymphoidgewebes bezw. zum lymphatischen Apparat, obwohl dieselbe, im Gegensatz zu den Lymphdrüsen, ähnlich wie das Knochenmark, in unmittelbarer Communication zum Blutstrom steht und somit ihrem architectonischen Bau nach zwischen Knochenmark und Lymphdrüsen rangirt, welch' letztere ja unmittelbare Beziehungen nur zum Lymphstrom unterhalten.

Ehrlich erkennt also nur Lymphdrüsen und Knochenmark bezw. deren Wucherung als Veranlasser einer leukämischen Blutveränderung an; mit Virchow lässt er die Rolle der Lymphdrüsen zu, geht aber noch etwas weiter und erkennt mit Neumann auch noch die Bedeutung des Knochenmarks an. In der Bewerthung der bei der Leukämie überhaupt vorkommenden Wucherungen vermittelt er somit zwischen Virchow-Neumann einerseits und Löwit anderseits, insofern als er die Lymphdrüsen- und Knochenmarkswucherung für active Verursacher der Blutstörung erklärt, die Milzschwellung aber für eine passive Schwellung, secundär durch das veränderte Blut veranlasst.

Ehrlich unterscheidet somit streng zwischen einer lymphatischen und einer myelogenen Form der Leukämie, sieht aber in der klinisch bezw. anatomisch wahrnehmbaren Drüsen- und Markveränderung nicht so sehr das Ausschlaggebende für diese Namengebung als vielmehr in dem hämatologischen Blutbefund, dem er die klinisch-anatomische Veränderung anzupassen und unterzuordnen sucht.

In dem Bestreben, auf farbenanalytischem Wege die verschiedenen Formen der weissen Blutzellen histogenetisch zu rubriciren, macht er für das Auftreten der Lymphocyten im Blute die Lymphdrüsen und den lymphatischen Apparat, für das Auftreten der Leukocyten (Granulocyten) das Knochenmark verantwortlich.

Während er nun in den Fällen leukämischer Blutbeschaffenheit, die mit Lymphdrüsenschwellung einhergehen (lymphatische Leukämie), überwiegend Vermehrung der Lymphocyten im Blute fand, bezw. feststellte, dass solche leukämische Lymphocytenvermehrungen (gewöhnlich) mit Drüsenschwellungen einhergingen, dagegen ferner in den Fällen, die gewöhnlich mit Milztumoren vergesellschaftet sind, Vermehrung der Leukocyten und Auftreten



heterotoper Myelocyten constatiren konnte, theilt er die Leukämie ein in eine lymphatische Form, die durch die Drüsenschwellung verursacht wird, (Lymphämie) und in eine myelogene Form (Myelämie), die auf krankhafter (pyoider) Markveränderung, Wucherung myeloiden Gewebes beruht.

Da nun die Milz keine Granulocyten absondert und da ferner ein Uebergang von lienaler Pseudoleukämie in derartige, mit Granulocytenvermehrung einhergehende medulläre Leukämie im klinischen Verlaufe nicht beobachtet ist, vergleichbar dem öfter zu constatirenden Uebergang von lymphatischer Pseudoleukämie in Lymphämie, so kann schon aus diesem Grunde der gewöhnlich mit medullärer Leukämie einhergehender Milztumor nicht die Ursache dieser Form von Leukämie sein, obwohl er sich mikroskopisch als in myeloider Metaplasis begriffen herausstellt; er muss vielmehr gleichsam als secundär metastatisch, durch das primär afficirte pyoide Knochenmark inficirt, aufgefasst werden, ebenso wie das lymphadenoide Knochenmark bei der lymphatischen Form als eine secundäre Metastase seitens der primär erkrankten Lymphdrüsen zu gelten hat.

Die Leukämieen werden also einzig nach dem Blutbefund unterschieden und aus diesem auf die Ursache der Blutveränderung, das primär erkrankte Organ, Schlüsse gezogen. Die Lymphdrüsenschwellungen bei Lymphocytenleukämie sind die Ursache, die Milzschwellung bei myelogener Granulocytenleukämie die Folge dieser Erkrankung.

Die souveräne Bedeutung des Knochenmarks für die Leukämie, die Neumann seiner Zeit befürwortete, ist somit wieder aufgehoben. In Compromiss mit der alten Auffassung wird auch den Lymphdrüsen wieder eine ursächliche Rolle concedirt, im Gegensatz zu der alten Lehre aber in Anlehnung an Neumann der Milz eine Bedeutung für das Zustandekommen der Leukämie aberkannt. Eine lienale Leukämie oder Splenämie giebt es nicht.

Die Ursache der Leukämie ist somit nicht unbedingt das Knochenmark, ebensowenig wie es ohne weiteres der klinische Palpationsbefund war; ausschlaggebend ist der Blutbefund und die aprioristische Annahme der absoluten Differenz zwischen Lymphdrüsen- und Knochenmarksparenchym. Aus dem Blutbefund allein wird die directe Ursache der leukämischen Blutveränderungen abgelesen und diesem hämatologischem Befund hat sich der sonstige anatomische oder sonstige klinische Befund unterzuordnen.

Besteht also Lymphdrüsenschwellung und leukämische Vermehrung der weissen Blutkörperchen, so ist das Krankheitsbild nicht ohne Weiteres als lymphatische Leukämie zu bezeichnen. Es steht nicht ohne Weiteres fest, dass die geschwellten Lymphdrüsen die Ursache der vorliegenden Blutveränderung sind; erst ist die Qualität der vorliegenden Blutveränderung festzustellen.

Zeigt sich nämlich bei genauer hämatologischer Untersuchung, dass

im Blut hier nicht Lymphocyten, sondern, wie bisweilen auch vorkommt, lediglich typische und atypische Knochenmarkszellen in vermehrter Zahl kreisen, so haben wir trotz der Drüsenschwellung nicht die lymphatische, sondern die medulläre Form der Leukämie vor uns. Hier können die geschwellten Drüsen nicht als Ursache der Blutveränderung gelten, und es hat sich dann auch später stets bisher herausgestellt, dass in solchen Fällen die geschwellten Lymphdrüsen secundär[1]) myeloid transformirt waren. Sie waren also in diesem Fall nicht Ursache einer Lymphämie sondern Folgeerscheinungen einer Myelämie. Nur die Lymphocyten-Leukämie nämlich kann auf Lymphdrüsenschwellung beruhen, durch letztere verursacht werden, aber nicht jede leukämische Leukocytenvermehrung, die mit Drüsenschwellung einhergeht, ist als lymphatische Leukämie (Lymphämie), als Folge der Drüsenschwellung aufzufassen. Dieses ist nur der Fall, wenn das Blut ein lymphocythämisch verändertes ist. Nicht jede klinisch wahrnehmbare Lymphdrüsenschwellung ist berechtigt, als Ursache einer vorhandenen Vermehrung weisser Blutkörperchen im Blute angesehen zu werden und berechtigt nicht, letzterer den Namen einer Lymphämie beizulegen. Dies ist nur gestattet, wenn der Bluthefund ein adaequater, d. h. lymphocythämischer ist. Man spricht also statt von lienaler Leukämie, von lymphatischer oder myelogener Leukämie mit Milztumor, desgl. entsprechend von myelogener Leukämie mit Drüsentumoren, von lymphatischer Leukämie mit lymphadenoider Markbeschaffenheit etc.

Dieser Lehre hat sich nun die Nomenclatur der älteren Literatur zu accommodiren, und manche Fälle derselben müssen in der Diagnose corrigirt werden.

In dem bekannten Fall von Litten soll eine perniciöse Anämie in „medulläre“ Leukämie übergegangen sein. Es trat hier nämlich ein Fall von Leukämie auf ohne Drüsen- und Milzveränderung mit gleichzeitigen Knochenschmerzen, also ein Fall, der nach damaligem Sprachgebrauch nur als reine typisch-medulläre Leukämie bezeichnet werden konnte.

Soweit die mitgetheilten Blutveränderungen heute zu verwerthen sind, handelte es sich aber nicht um eine medulläre Leukämie im Sinne Ehrlich's, sondern trotz der fehlenden Drüsenschwellung um eine lymphatische Lymphocyten-Leukämie, ein Fall, der, wie wir gleich sehen werden, gerade deshalb auch sonst von principieller Bedeutung ist.

[Auch abgesehen vom Blutbefund vermuthen wir heute, dass es sich beim Uebergang von Anämie in Leukämie um myelophthisische Anämie, bedingt durch lympatische Myelome handelt (myelogene Pseudolymphämie), die zur Lymphocytenleukämie führen können, dass aber die andere

1) Dass eine grosszellige Myelocytenleukämie dadurch zu Stande käme, dass Lymphdrüsen primär myeloid metaplasiren und dann das Blut verändern, ist bisher von keiner Seite behauptet worden.



medulläre Form der Leukämie stets ohne pseudoleukämisches Vorstadium einsetzt. (S. u.)]

In dem Fall von Fleischer-Penzold ging eine lineale Pseudoleukämie in Leukämie über, welche nach den damaligen Anschauungen, bei dem Fehlen jeglicher Drüsenschwellung, ebenfalls als myelogen bezeichnet werden musste, obwohl das Knochenmark nicht in pyoider Beschaffenheit war, sondern sich angeblich überall wie normales rothes Lymphoidmark verhielt (s. o.) Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass auch hier wohl lediglich die Lymphocyten im Blute vermehrt waren und das Lymphoidmark vermuthlich lymphadenoides Mark war, wird wohl auch hier eine Lymphocytenleukämie vorgelegen haben, ein Fall, der ebenfalls für unsere weiteren Betrachtungen von hohem Interesse ist.

[Auch hier ist für die Deutung der eben antecipirte Satz zu berücksichtigen, dass myelogene Leukämie ihrem Wesen nach nicht aus Pseudoleukämie hervorgehen kann, sondern dass dies nur bei lymphatischer Leukämie der Fall sein kann.]

Die gleichen Momente dürften auch für die myelogene Leukämie Heuck's Geltung haben.

[Wie der Blutbefund so zum wesentlichsten Factor für die Eintheilung der Leukämieen und somit für die Ergründung und das Verständnis des leukämischen Processes erhoben wird, so wird er es in der Folge auch consequenter Weise für die Pseudoleukämie, bei deren drei Formen nach neueren Untersuchungen von Pincus ebenfalls eine, wenn auch nur geringe und relative Vermehrung farbloser Blutkörperchen und zwar stets der Lymphocyten statt haben soll.

Hiernach giebt es entsprechend auch nur eine einzige Form von Pseudoleukämie und zwar eine mit Lymphocytose einhergehende, lymphatische, also eine Pseudolymphämie, wie denn ja auch die Milz so wie so als zum lymphatischen Gewebe gerechnet wird, die sog. Myelome der medullären Pseudoleukämie aber bekanntlich eigentlich Lymphome sind. Demnach kann dort, wo ein Uebergang von Pseudoleukämie in Leukämie vorkommt, es sich nur um lymphatische Pseudoleukämie handeln, die als solche auch nur in eine lymphatische Leukämie übergehen kann. Umgekehrt kann nur eine lymphatische Leukämie ein pseudoleukämisches (aleukämisches) Prodromalstadium haben.

Eine Pseudomyelämie im hämatologischen Sinne giebt es nicht, und eine medulläre Leukämie geht demnach niemals aus einer solchen hervor; der bei medullärer Leukämie sich findende Milztumor ist auf Grund des hämotologischen Blutbefundes, auf Grund der histologischen Untersuchung und auf Grund des klinischen Krankheitsverlaufes stets als secundär entstanden zu bewerthen. Ein Nebeneinandervorkommen aber von Wucherung lymphoiden und myeloiden Gewebes, wie es nothwendig wäre, um einen Uebergang von Splenomegalie oder lymphatischer Pseudoleukämie



in eigentliche, gewöhnliche, Granulocytenleukämie zu erklären, ist bisher nicht beobachtet worden. Statt von lymphatischer, lienaler und myelogener Pseudoleukämie könnte man noch demnach nur von Pseudolymphämie mit Drüsen-, Milztumor oder Myelomen sprechen[1])].

Kritische Einwände.

Nach der soeben entwickelten Lehre Ehrlich's veranlasst also lediglich Lymphdrüsenschwellung die mit Lymphocytenvermehrung einhergehende (lymphatische) Leukämie, während nur die Granulocytenleukämie als durch Knochenmarkserkrankung bedingt angesehen wird (myelogene Leukämie, Myelämie).

Diese Anschauung giebt allerdings eine Erklärung ab für jene wenigen, scheinbar irregulären Ausnahmefälle von Leukämie, die der Neumannschen Theorie von der souveränen Bedeutung des Knochenmarks für diese Erkrankung widerstreiten, nämlich für jene Fälle von lymphatischer Leukämie, bei denen das Knochenmark angeblich intact geblieben sein soll. Indem nun aus dieser Ausnahme die Regel abgeleitet wird, kommt man zu dem Schluss, dass wenn sich bei lymphatischer Leukämie mit Drüsenschwellung wie meist ein lymphadenoides Knochenmark findet, dann dieser Befund etwas Accidentelles und Secundäres ist, ebenso wie der Milztumor, der gewöhnlich die myelogene Leukämie begleitet.

Während die Anschauung, die Ehrlich über die von ihm so benannte myelogene Leukämie äussert, völlig conform der Neumann'schen Auffassung vom Wesen der Leukämie ist und sich dem Rahmen dieser Lehre ausgezeichnet einfügt, stehen seine Auffassungen über die lymphatische Leukämie in unversöhnlichem Gegensatz zu den von Neumann für seine Theorie angeführten Thatsachen.

Erstens und vor Allem giebt nämlich die Ehrlich'sche dualistische Auffassung vom Wesen der Leukämie, speciell seine Auffassung über das Zustandekommen der Lymphämie, keine Erklärung für das Verständniss der Pseudoleukämie, und es ist nicht zu verstehen, weshalb ein hyperplastischer Lymphdrüsentumor bisweilen Pseudoleukämie verursacht und nicht in allen Fällen zur Lymphämie führt, für welche Frage allein die Neumann'sche Theorie ihrerseits eine so einfache und ausreichende Erklärung abgiebt.

Einen Ausweg aus dieser Schwierigkeit versucht die Hypothese von Pincus, die das Lymphdrüsensarcom ohne specifische Blutveränderung streng von den pseudoleukämischen Drüsentumoren trennt, dagegen diese letzteren in eine Categorie mit den lymphämischen Drüsentumoren stellt.

---

1) Da es eine Pseudomyelämie überhaupt nicht giebt, sondern nur eine Form von Pseudoleukämie, scheint es aber doch bequemer und verständlicher die alten Bezeichnungen beizubehalten, wenn man nur festhält, dass es sich hierbei stets um Wucherung lymphatischen Gewebes handelt.



Pseudolymphämie und Lymphämie gingen nicht nur in einander über, sondern seien überhaupt nur verschiedene Stadien und zufällige Aeusserungen eines und desselben Krankheitsprozesses, insofern, als schon die Pseudolymphämie mit einer gewissen relativen Lymphocytenvermehrung im Blute einhergehe, echte lymphatische Leukämie vollends aber mit absoluter Lymphocytenvermehrung. Beide Krankheitsbilder seien also nur graduell verschieden.

Nach Pincus soll also ein Drüsentumor mit geringer Lymphocytose ein pseudoleukämischer sein, dagegen ein solcher mit starker Lymphocythämie ein leukämischer.

Auch diese noch keineswegs für alle Fälle sicher gestellte Behauptung erklärt ohne weiteres in keiner Weise, weshalb es bei anatomisch vollständig gleichem Verhalten der lymphatischen und pseudolymphatischen Drüsentumoren, sowie vollends der sogenannten Metastasen bei beiden Krankheiten, in dem einen Falle zu so reichlicher Lymphocytenvermehrung im Blute kommt, im anderen dagegen nicht, weshalb es bei riesigen Drüsentumoren kaum zur Lymphocythämie kommt und im anderen Falle bei viel geringeren Drüsentumoren starke Lymphämie auftritt.

Wenn schon zugegeben werden soll, dass es bei dem Ineinanderfliessen aller natürlichen Dinge oft sehr schwer sein wird, aus einer absoluten Zahl in einem Uebergangsfall mit Sicherheit zu erklären, wo die relative Lymphocytenvermehrung aufhört und die absolute anfängt, so giebt doch für die gewöhnlich zur Beobachtung kommenden Fälle einzig und allein die Neumann'sche Lehre eine ausreichende und befriedigende Erklärung ab. Wenn Knochenmarksparenchym zur Hyperplasie gelangt, so kann es nur in die Vasa efferentia hinein ausweichen, muss also in die Blutbahn massenhaft eingeschwemmt werden, was beim Lymphdrüsenparenchym nicht der Fall ist. Dabei tangirt diese Neumann'sche Hypothese in keiner Weise die durchaus zu acceptirende essentielle Gleichartigkeit des pseudolymphämischen und lymphämischen Processes. Es ist derselbe hyperplastische Process, nur dass er in dem einen Falle an den Lymphdrüsen, im anderen Falle an dem Knochenmark sich abspielt. Tritt er zufällig am Knochenmark auf, so muss infolge der besonderen anatomischen Eigenthümlichkeit desselben das Symptom der Lymphämie entstehen.

Dazu kommt zweitens, dass nach Proclamirung der Ehrlich'schen Grundsätze vereinzelte Fälle von acuter und auch chronischer Lymphämie beschrieben worden sind von Walz, Pappenheim, Körmöczi, Dennig[1]), welche, wie der oben erwähnte ältere Fall von Litten, ausnahmsweise ohne Lymphdrüsenhyperplasie, ja selbst ohne Splenom einhergingen, und bei denen für das Zustandekommen des lymphocythämischen Blutsymptoms lediglich das constante lymphadenoid ver-

---

1) Münchn. med. Wochenschrift 1900. S. 1287.



ändert gefundene Knochenmark verantwortlich gemacht werden konnte. Hier also muss von diesen Ausnahmen, um sie zu erklären, die generelle Regel abstrahirt werden, dass nämlich nicht Lymphdrüsenvergrösserung, sondern nur Knochenmarksveränderung das nothwendige Ingredienz zum Zustandekommen einer Lymphämie ist, und dass in allen anderen Fällen die üblichen Drüsentumoren nur eine zwar häufige aber lediglich accidentelle Begleiterscheinung sind. Dazu kommt, dass jene Ausnahmefälle ohne Markveränderung, die Ehrlich zur Bestätigung seiner Lehre heranzieht, nach unseren obigen Darlegungen vermuthlich gar keine Ausnahmen sind, sondern sehr wohl im Sinne Neumann's gedeutet und verwerthet werden können.

Einen schwachen Versuch, diese Fälle von Lymphämie ohne Drüsenschwellung dennoch dem Ehrlich'schen Schema einzuordnen, ist allerdings ebenfalls von Pincus versucht worden, indem er im Gegensatz zu all' seinen Vorgängen von den Organen auf die Gewebe zurückgreift und unter Anerkennung der von Arnold und Pappenheim eruirten Thatsache, dass auch im Knochenmark Lymphocyten gebildet werden, das Knochenmark hypothetischer Weise zusammengesetzt sein lässt aus specifischem Myeloidgewebe und daneben noch aus ubiquitären Lymphoidgwebe. Pincus glaubt die Ehrlich'sche Anschauung zu stützen, wenn er die Leukämieen nicht wie dieser eintheilt in eine myelogene und eine lymphatische Form, sondern in eine Granulocytenleukämie, die einhergeht mit Wucherung myeloiden Gewebes und einer Lymphocytenleukämie, einhergehend mit Wucherung lymphoiden Gewebes, also eine myeloide und eine lymphoide Leukämie. Wuchert specifisches Myeloidgewebe, das sich primär ja nur im Knochenmark findet, so resultirt Granulocytenleukämie, wuchert Lymphoidgewebe, das sich nicht nur in dem lymphatischen Drüsenapparat, sondern auch in Milz und Knochenmark finden soll, so resultirt anfangs nur Pseudoleukämie, in stärkeren Grade aber echte Lymphocythämie. Während die myeloide Leukämie auf jeden Fall myelogen sein muss, ist die lymphoide Leukämie in den meisten Fällen lymphatisch, kann aber auch gelegentlich, wie in den angeführten Fällen, myelogen sein; mit anderen Worten: Während Ehrlich früher die lymphadenoide Veränderung des Knochenmarks in den Fällen, wo sie sich findet, als ein secundäres Accidenz auffasste, die Lymphdrüsenvergrösserung aber stets als die primäre und eigentliche Ursache der Lymphocytenvermehrung ansprach, sah sich Pincus genöthigt, die Concession zu machen, dass wenigstens unter Umständen facultativ das Knochenmark die vornehmste primäre und eigentliche Veranlassung einer Lymphocythämie sein kann.

Indem Pincus die Lymphocyten nicht mehr nur aus lymphatischen Organen, sondern aus dem lymphoiden Gewebe überhaupt, welches angeblich auch im Mark vorkommen soll, stammen lässt, glaubt er einer-



seits die Ehrlich'sche Trennung zwischen Lymphgewebe und specifischem Markgewebe aufrecht erhalten zu können, und zweitens zwangsloser das Auftreten der Lymphocyten im Blut bei Lymphocytenleukämie ohne Drüsenschwellung erklären zu können.

Mir will scheinen, dass selbst dieses Amendement von Pincus noch nicht ausreichend ist. Hat seine Hypothese allenfalls Giltigkeit für seltenere Fälle von myelogener Pseudolymphämie und Lymphocytenleukämie, indem sie deren anatomisches Substrat und ihre graduellen Blutveränderungsdifferenzen erklärt, so ist durch sie doch noch immer nicht erklärt, warum nicht jede Wucherung lymphoiden Gewebes Lymphocytenleukämie verursacht, warum bei den gewöhnlichen, anatomisch sonst ganz gleichen Tumoren bei lymphatischer Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie in einem Fall nur Pseudolymphämie, im anderen aber echte Lymphocythämie resultirt'; warum schliesslich nicht auch geringfügige myeloide Wucherung eine Art von relativer Pseudomyelämie hervorruft, die es aber de re doch nicht giebt.

Allein also für die seltenen solitär-myelogenen Fälle passt die Hypothese von Pincus, indem man nämlich bei myelogener Pseudolymphämie nur geringfügige lymphoide Wucherungen, kleinere Lymphome findet, dagegen bei myelogener echter Lymphocytenleukämie ohne Drüsenschwellung totale diffuse lymphadenoide Veränderung von Markregionen; hier wäre also die Pseudoleukämie in der That nur das Anfangsstadium eines lymphocythämischen Processes. Aber Pincus erkennt ja Knochenmarksveränderung bei echter Lymphocytenleukämie nur dann als obligat an, wis sie nicht anders als myelogen sein kann, d. h. wenn Milz- und Drüsentumoren fehlen. Somit kann in gewöhnlichen Fällen mit Drüsentumoren die verschiedene Blutmischung bei lymphatischer Pseudoleukämie und Leukämie nicht erklärt werden; dazu kommt, dass man überhaupt bei lymphatischer Pseudolymphämie und lymphatischer Lymphämie weder in den Drüsen noch sonstigen Metastasen (Haut, Leber etc.) anatomische Differenzen findet.

[Die erörterte Annahme von Pincus steht übrigens, wie wir weiter unten sehen werden, in grellem Widerspruch zu der Voraussetzung Ehrlich's, dass die Milz keinen Einfluss auf die Blutmischung ausübt. Da nämlich nach Pincus Pseudolymphämie mit relativer Lymphocytose einhergeht, so muss bei lienaler Pseudolymphämie diese relative Lymphocytenvermehrung auf Conto der Milz angesetzt werden.]

Trotz der Erweiterung also, die Pincus mit dem zweiten Theil seiner Hypothese der Lehre Ehrlich's giebt, indem er die Pseudolymphämie sowie die Lymphocythämie nicht nur lymphatisch (lymphogen) sein lässt, sondern ihr auch eine splenogene und selbst eine myelogene Form zurechnet, so sehen wir uns doch wegen der unzureichenden Begründung des ersten Theils, dass Pseudolymphämie und



Lymphämie lediglich graduell verschieden seien, genöthigt, wieder zu der älteren Auffassung von Neumann zurückzugreifen, die eine Erkrankung des Knochenmarks als obligatorisch für jede Form von Leukämie annimmt und die allein bisher durch die Betonung des verschiedenen Sitzes beider Krankheiten eine einfache und ausreichende Erklärung für die Unterschiede zwischen Pseudolymphämie und Lymphämie abgeben konnte.

Die neuesten Ansichten über Pseudoleukämie und Leukämie.

Wir stehen aus erörterten Gründen mit Neumann auf dem Standpunkt, den auch E. Grawitz fast voll und ganz acceptirt hat, dass jede Form der Leukämie myelogener Natur, d. h. ihrem Wesen nach eine Myelämie ist, dass jede leukämische Blutveränderung, auch die lymphocythämische, ihre unmittelbare und direkte Veranlassung in einer vorausgehenden Affection des Knochenmarks hat. Dabei ist der grosse und bedeutsame Fortschritt, den Ehrlich der Leukämieforschung angedeihen liess, dadurch, dass er die histogenetische Analyse des Blutbefundes in den Vordergrund der wissenschaftlichen Betrachtung schob, in vollem Maasse anzuerkennen. Ist doch die Frage der secundären leukämischen „Metastasen" allein erst durch diese Ehrlich'sche Betrachtungsweise richtig zu klären.

Somit glauben wir, einen combinirten Standpunkt vertreten zu sollen, der diese neuen Errungenschaften, die wir Ehrlich verdanken, der älteren Neumann'schen Auffassung zu Gute kommen lässt. Es bleibt also im Wesentlichen für uns die Neumann'sche Auffassung bestehen, nur dass dieselbe sich die Ehrlich'schen Fortschritte auf hämatologischem Gebiete zu Nutze macht, bezw. es restirt die Ehrlich'sche Lehre mit der einzigen aber principiellen Concession an Neumann, dass der Lymphdrüsenapparat niemals die alleinige und direkte Veranlassung einer Leucaemia lymphatica sein kann, sondern dass in allen Fällen von Leucaemia lymphatica eine Erkrankung des Knochenmarks ebenso wie bei der andern Form der Leukämie als obligatorisch angesehen werden muss.

Unser oberster Leitsatz, die Formel, die uns das Wesen und das Verständniss jeder Leukämie erschliesst, lautet somit, dass jede Leukämie ihrer Natur nach myelogen, d. h. eine Myelämie ist; in jedem Falle von Leukämie spiegelt der **Blutbefund** den jeweiligen Zustand des **Knochenmarks** wieder[1]).

1) Es giebt somit kein besseres und bequemeres Mittel, menschliches Knochenmark intra vitam zu studiren, als wenn man das Blut eines Pat. mit myeloider Leukämie untersucht. Myeloides Knochenmarks aber ist zugleich auch eine Vertretung sämmtlicher Leukocytenformen.



Es ist demnach die myeloide Leukämie eine einfache Myelämie normal zusammengesetzten Markes, somit keine reine Granulocytenleukämie, sondern, was ich wiederholt betont habe, vielmehr eine gemischtzellige[1]), bei der im Blut neben Granulocyten und lymphoiden ungekörnten Markzellen auch grosse und kleine Lymphocyten cursiren, gemäss der Thatsache, dass dieselben schon präformirt im normalen Knochenmarksparenchym anzutreffen sind. Dagegen ist die reine Lymphocyten-Leukämie eine lymphadenoide Myelämie.

Wir unterscheiden demnach nicht mehr mit Ehrlich lymphatische Pseudoleukämie und lymphatische Leukämie von myelogener Leukämie, oder Pseudolymphämie und Lymphämie von Myelämie, auch nicht mit Pincus lymphoide Pseudoleukämie und lymphoide Leukämie lymphatischen, lienalen oder myelogenen Ursprungs von myeloider Leukämie myelogenen Ursprungs, sondern bloss Lymphocytenpseudoleukämie lymphatischen, lienalen, medullären Ursprungs, ferner Lymphocytenleukämie und gemischtzellige Leukämie, letztere beide ausschliesslich myelogenen Ursprungs[2]) [3]). Die letztere Form der Myelämie ist gewöhnlich

1) Durch unsere vorgetragene Deutung erledigt sich von selbst die abweichende Auffassung von C. S. Engel. Engel (Leitfaden. II. Aufl. S. 86) unterscheidet einmal eine einfache Leukämie, bei der die polynucleären Granulocyten vor den mononucleären Myelocyten überwiegen. Es sind dies aber Formen von Leukocytose, wie sie sich bei Anaemia pseudoleucaemica finden.

Ferner die eigentliche myelogene Leukämie, bei der die mononucleären Myelocyten vor den polynucleären Granulocyten prävaliren. Eine solche reine Form giebt es m. E. überhaupt nicht, da man stets ungekörnte Zellen dabei findet.

Drittens bezeichnet er als gemischte Leukämieformen solche, bei denen noch Lymphkörperchen und grosse Lymphocyten das Blutbild compliciren. Diese, unsere gewöhnliche myelogene Leukämie, will er damit erklären, dass die Störung wahrscheinlich sowohl auf das lymphatische wie myloide Gewebe wirkt. Dagegen ist nur zu sagen, dass es denn doch sehr auffallend ist, dass bei einer solchen Leukämie sich nie einfache Lymphome finden, sondern, wenn einmal Lymphome vorkommen, dieselben myeloid transformirt sind. Ein Nebeneinandervorkommen von lymphoider und myeloider Wucherung giebt es demnach nicht.

Das gemischte Vorkommen von Granulocyten und lymphoiden Zellen erklärt sich eben am einfachsten und ungezwungensten dadurch, dass beide Zellarten gemeinschaftlich im Knochenmark nebeneinander präformirt sich finden. Ueberhaupt ist es unnöthig, im Knochenmark ein vom Myeloidgewebe getrenntes Lymphoidgewebe anzunehmen, sondern das Myeloidgewebe ist bloss ein höher differenzirtes Lymphoidgewebe, in dem die Lymphocyten dieses als Stammformen der Granulocyten ebenfalls vorkommen müssen. Auch dieser Theil der Hypothese von Pincus, die nur ersonnen war, um die myelogene Lymphocytenleukämie ohne Drüsenschwellung zu erklären, ist demnach fallen zu lassen, zumal sie überhaupt nicht ausreicht, um die Unterschiede zwischen Pseudoleukämie und echter Lymmphocytenleukämie zu erklären.

2) Lymphatisch, splenogen (lienal), myelogen (medullär) bezeichnet die Organe, lymphoid, splenoid, myeloid die Gewebe in ihrer Zusammensetzung.

3) Eine Eintheilung der Leukämieen schlechtweg bloss in eine grosszellige und eine kleinzellige ist nur äusserlich und ungenau. Die grosszellige Form deckt sich



der Ausdruck der einfachen Wucherung des normal zusammengesetzt gebliebenen rothen Knochenmarkes in die Blutbahn hinein; sie spricht für die normale qualitative Zusammensetzung des rothen Knochenmarks der spongiösen Knochen, event. für die pyoide Veränderung im diaphysischen Mark der langen Röhrenknochen. Die Lymphocytenleukämie dagegen ist der Ausdruck einer lymphadenoiden Myelämie; in diesem Falle wuchert nicht normales, sondern lymphadenoid degenerirtes Knochenmark in die Blutbahn hinein.

Lymphatische, lienale, myelogene Pseudoleukämie beruht auf Wucherung lymphoiden (resp. splenoiden) Gewebes. Umgekehrt beruht myelogene Leukämie entweder auf Wucherung lymphoiden (resp. splenoiden) oder auf Wucherung myeloiden Gewebes. Im ersten Fall resultirt Lymphocytenleukämie, im letzteren gemischtzellige Leukämie. Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie sind also in der That, wie Pincus urgirt, zusammengehörige Krankheitserscheinungen, die beide auf Wucherung lymphoiden Gewebes beruhen; erstere kann sogar das Vorstadium der letzteren sein; aber keinesfalls ist erstere als geringerer Grad, als weniger intensive Leukämie zu deuten, wie Pincus dies will. Beide Krankheitsbilder, die allerdings verschiedene Erscheinungen Eines Processes sind, sind nicht sowohl graduell verschieden als vielmehr durch Ausbreitung und Sitz. Eine leukämische Blutveränderung ist weiter nichts als das Symptom einer bestimmten, zufällig im Knochenmark sich findenden Hyperplasie. Allein dieses verbindet die beiden Leukämieen, die sonst weiter nichts mit einander gemein haben, als dass sie beide auf diffuser Hyperplasie beruhen, die eine auf Wucherung lymphoiden, die andere auf Wucherung myeloiden Gewebes.

Wenn wir also einstweilen auch mit Pincus annehmen wollen, dass die beiden Formen der in Rede stehenden hyperplastischen Erkrankung auf Wucherung verschiedenen Gewebes beruhen, die eine auf solcher myeloiden, die andere auf Wucherung lymphoiden Gewebes (wobei die Hypothese, dass auch im Knochenmark neben Myeloidgewebe noch besonders Lymphoidgewebe existirt, noch keineswegs bewiesen ist) so müssen wir doch mit Neumann diesem Vordersatz noch hinzufügen, dass diese eine Form als echte Lymphocytenleukämie nur dann auftritt, wenn diese lymphoide Wucherung zufällig auch im Knochenmark statt hat; in allen anderen Fällen documentirt sich die lymphoide Wucherung klinisch-hämatologisch nur als pseudoleukämische Blutveränderung. Eine Lymphämie, d. h. eine lymphogene oder lymphatische Lymphocytenleukämie giebt es demnach nicht, sondern nur eine myelogene Lymphocytenleuk-

nicht mit der gemischtzelligen (myeloiden), da bei dieser ja auch kleine Lymphocyten cursiren, und die Bezeichnung kleinzellig passt nicht auf die Lymphocytenleukämie, da bei dieser fast stets auch mehr oder weniger grosse Lymphocyten auftreten (A. Fränkel, M. Askanazy).



ämie (lymphoide Myelämie); wohl aber existirt eine lymphatische (und splenogene) Pseudolymphocythämie.

M. a. W. Pseudoleukämie entsteht durch diffuse lymphoide Wucherung in Lymphdrüsen (und Milz) bezw. circumscripte Wucherung im Knochenmark, lymphoide Leukämie aber nur durch diffuse lymphoide Wucherung im Knochenmark.

Da myeloides Gewebe nur im Knochenmark präformirt[1]) vorhanden ist, muss die andere Form der Leukämie so wie so myelogen sein. Beide Formen der Leukämie sind somit myelogen; das Blutsymptom einer Leukämie entsteht nur bei diffuser Myelomatosis, d. h. wenn der hyperplastische Reiz zufällig am Knochenmark angreift. Sonst sind die beiden Leukämieen dem Wesen nach verschieden; eigenthümlich und gemeinsam ist ihnen nur, dass sie Symptome von Wucherungsprocessen sind, die zufällig gerade am Knochenmark sich abspielen, also die Gleichheit des erkrankten Organs, also etwas rein Aeusserliches.

Dagegen sind essentiell gleichartig und zusammengehörig infolge der Art der Wucherung Lymphocytenleukämie und Pseudoleukämie. Beide beruhen auf lymphoider Wucherung; beiden ist also gemein die gleiche wuchernde Gewebsformation; verschieden sind sie nur durch graduelle Differenzen des hämatologischen Blutbefundes, die ihrerseits bewirkt werden, nicht durch verschiedene Grade des anatomischen Processes (Pincus) sondern durch zufälligen verschiedenen Sitz dieses Processes (Neumann).

Dem anatomischen Process nach wäre also zu unterscheiden Wucherung lymphoiden und myeloiden Gewebes; der klinischen Blutveränderung nach relative und absolute Lymphocythämie (Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie) einerseits, Leukocythämie andererseits. Myeloide Wucherung, die ihrem Wesen nach myelogen sein muss, erzeugt stets Leukämie, lymphoide Wucherung nur, wenn sie im Mark statt hat.

Während Lymphocytenleukämie auf diffuser myelogener Lymphoidwucherung, auf lymphadenoider Myelämie beruht, ist letztere der Ausdruck einfacher diffuser Myelomatosis unveränderten Myeloidgewebes.

Eine lymphatische oder lienale Leukämie, d. h. eine Lymphämie oder Splenämie giebt es nicht, nur eine lymphatische und lienale Pseudolymphämie resp. Pseudosplenämie, die dem Blutbefund nach beide als Lymphocytenpseudoleukämie, oder Pseudolymphocytenleukämie bezeichnet werden müssen. Daneben ist auch die myelogene Pseudomyelämie zu nennen, ebenfalls eine Pseudolymphocythämie, die wir als myelogene Pseudoleukämie kennen gelernt haben, und die auf circumscripter lymphoider Myelom-

1) Dass eine primäre myeloide Metaplasie der Lymphdrüsen und Wucherung derselben vor einer Wucherung des Knochenmarks stattfände, also eine lymphogene Myeloidleukämie vorkäme, bezw. myeloide myelogene Leukämie aus myeloider lymphogener Pseudoleukämie entstände, ist mindestens unwahrscheinlich.



bildung beruht. Jede Pseudoleukämie ist also dem Blutbefund nach lymphocythämisch, d. h. beruht auf lymphoider Wucherung, kann dem Sitz nach aber sowohl lymphatisch splenogen, wie auch myelogen sein.

Diffuse lymphoide Wucherung in Lymphdrüsen und Milz, sowie circumscripte im Mark erzeugt Pseudoleukämie, die dem Blutbefund nach entsprechend lymphocythämisch ist; diffuse lymphoide Wucherung im Mark erzeugt Lymphocytenleukämie. Diffuse myeloide Wucherung, die primär nur am Mark statthaben kann, erzeugt gemischtzellige Leukämie.

Gemischtzellige Leukämie beruht auf diffuser myeloider Wucherung des Marks; Lymphocytenleukämie auf diffuser lymphoider Wucherung des Marks; Pseudoleukämie auf diffuser lymphoider Wucherung in Drüsen und Milz, oder circumscripten lymphoiden Wucherungen des Marks.

Es ist also der leukämische Blutbefund nicht das Wesen des hyperplastischen Krankheitsprocesses, da er der in gleicher Weise hyperplastischen Pseudoleukämie fehlt, sondern nur ein Symptom, aus dem man ganz im Speciellen einen Schluss auf die Mitbetheiligung und den Zustand desjenigen hämatopoetischen Organs, welches allein Leukämie hervorzurufen im Stande ist, nämlich des Knochenmarks, ziehen kann.

Von der Bewerthung der sogenannten Metastasen.

Nach unseren obigen Ausführungen, die zeigten, dass Granulocyten normaler Weise nicht in Lymphdrüsen und Milz, sondern nur im Mark gebildet werden, ist also die gemischtzellige Leukämie nicht nur myelogen, sondern muss auch in jedem Falle primär myelogen sein; sie kann sich nicht an ein pseudoleukämisches Vorstadium, einen entsprechenden Process der Drüsen und der Milz anschliessen. Etwaige Milz- und Drüsentumoren bei dieser Krankheit müssen daher als secundäre „Metastasen“ aufgefasst werden, zumal auch ein Ineinanderübergehen von Pseudolymphämie in gemischtzellige Leukämie nicht beobachtet ist. Es ist ein anderer Reiz, der Lymphocyten und lymphoides Gewebe, ein anderer, der gemischtzelliges Myeloidgewebe zur Wucherung anregt. Eine Coincidenz beider Reize ist bisher nicht beobachtet worden. Beiden leukämischen Processen als solchen ist nur gemein, dass es zufällig das Knochenmark ist, welches von den nöthigen hyperplastischen Reizungen ergriffen ist, also eigentlich etwas rein Aeusserliches.

Die Lymphocytenleukämie, das Blutsymptom als solches, ist zwar ebenfalls stets unmittelbar und direkt myelogen, jedoch nur in den Fällen auch primär myelogen, die ohne Milz- und Drüsenveränderung einhergehen. In den Fällen, die von solchen Tumoren begleitet werden, ist wohl zumeist anzunehmen, dass es sich um ein oft latent gebliebenes kurzes pseudoleukämisches Vorstadium handelt, d. h., hier werden die betreffenden Tumoren in den meisten Fällen als primäre, die lymphadenoide Knochenmarksdegeneration als secundäre, der lymphocythämische Blutbefund als

tertiäre Veränderung anzusehen sein. Auch in diesem Falle ist aber die Veränderung des Knochenmarks die unmittelbar vorangehende Ursache der veränderten Blutbeschaffenheit.

Theoretisch indess könnten unter Berücksichtigung der Thatsache, dass eine Knochenmarksveränderung allein schon zum Zustandekommen einer Lymphocythämie genügt, die Drüsenvergrösserungen auch als tertiäre Veränderungen aufgefasst werden, Knochenmark und Blutveränderung dagegen als primäre und secundäre.

Wird in diesem Sinne die Ehrlich'sche Auffassung modificirt, so folgt unter Wahrung der Bedeutung des Blutbefundes für die Metastasenbildung folgendes:

Geht eine Leukämie mit Drüsen- oder Milztumoren einher und ist diese Leukämie eine gemischtzellige, so sind die Tumoren stets tertiär, ist sie aber eine Lymphocytenleukämie, so sind Lymphdrüsen und Milztumoren zumeist primär, könnten indes auch tertiär sein. Bei der Lymphocytenpseudoleukämie mit Lymphomen, Splenom oder Myelomen sind die Tumoren Ursache der relativen Lymphocytose, bei der Lymphocytenmyelämie indes ist lediglich das Knochenmark Ursache der Lymphocythämie, ebenso wie dieses Organ bei der gemischtzelligen Myelämie Ursache der Blutbeschaffenheit ist; hier sind die Drüsen- und Milztumoren lediglich zufällige Begleiterscheinungen, pseudoleukämische Vorläufer oder secundäre Metastasen.

Von der Natur der „Metastasen".

Gegen die Einheitlichkeit beider Leukämieformen spricht u. A. auch, dass sogenannte „Metastasen" in nicht lymphoiden Organen (Niere, Leber, Haut) eigentlich bisher nur bei der Lymphocytenleukämie und Pseudoleukämie als regelmässige Erscheinungen beschrieben sind, während bei der gemischtzelligen Leukämie myeloide Metastasen nur in der Milz und lymphatischen Apparaten in die Erscheinung treten.

Allerdings sind auch für die letztere Form Fälle von L. Michaelis[1]), Schwarz[2]), Jacksch[3]) mit myeloiden Metastasen und Riesenzellen[4]) in sonstigen Organen namhaft gemacht worden, doch handelte es sich hier anscheinend um Embolieen durch Verschleppung von Zellmaterial auf dem Blutwege; bei der Lymphocytenmyelämie sind wir indess aus anderen Gründen[5]) gezwungen, ebenso wie bei der Pseudolymphämie, die extra-

1) Zeitschr. f. klin. Med. 45. H. 1 u. 2.

2) Zeitschr. f. Heilk. 22. H. 11. 1901.

3) Zeitschr. f. Heilk. 22.

4) Ueber Riesenzellen in der Blutbahn s. Engel l. c. Taf. IV, Fig. 5, e.

5) Wenn nämlich den Lymphocyten Locomobilität zukommen sollte, so ist damit noch nicht gesagt, dass sie durch dicke Arterienwände hindurch emigriren



vasalen Lymphocytenanhäufungen in der Haut etc. auf Neubildung autochthoner histiogener Lymphocyten (Bildungszellen) zu beziehen. Hier sind also nicht die hämatogenen Lymphocyten substantiell verschleppt worden sondern der lymphocytenbildende Reiz ist metastasirend[1]) von einem Organ auf das andere übersprungen und hat es zur lymphadenoiden Metaplasis gebracht.

In ganz entsprechender Weise erklären wir bei gemischtzelliger Leukämie die secundären „Metastasen" in den lymphoiden Organen, Milz und Lymphdrüsen nicht als passiv-active, entstanden durch Verschleppung und Weiterwucherung von Myeloidgewebe (Löwit), sondern als rein active Hyperplasieen, bestehend aus Neubildung von Myeloidgewebe in diesen Organen, d. h. also auf myeloider Metaplasis beruhend. Für das Vorkommen von heterotopen „Myelomen" spricht ganz besonders ein jüngst von E. Albrecht (Münchener med. Wochenschrift, 1902, S. 1136) citirter Fall, bei dem jeder Transport von Myeloidgewebe durch die Blutbahn (Myelämie) ausgeschlossen war (Pseudomyelämie?).

Epicritische Recapitulation.

Der Unterschied der entwickelten Auffassung von der Ehrlich'schen beruht also ganz allein in der verschiedenen Beurtheilung vom Zustandekommen der Lymphocytenleukämie Während nach Ehrlich stets, nach Pincus meist, eine blosse Lymphdrüsenschwellung die unmittelbare Veranlassung hierzu ist, die Lymphocythämie also primär-lymphatisch sein kann und es nur in den seltenen Fällen ohne Drüsenschwellung nicht ist, ist nach unserem Standpunkt die Lymphdrüsenschwellung nur von untergeordneter Bedeutung. Auch in den meisten Fällen, wo die Lymphdrüsentumoren als primär in die Erscheinung treten, sprechen wir die-

können. Die den Milzfollikeln homologen Lymphocytenanhäufungen um Arterien bei der Bindegewebsgranulation können demnach nicht aus ausgewanderten hämatogenen Exsudatzellen, sondern nur aus histiogenen Lymphocyten, i. e. lymphocytoiden Rundzellen bestehen, und müssen demnach als periarteriitische Herde aufgefasst werden; ganz das Gleiche gilt für die extravasalen Lymphocytenanhäufungen in den Metastasen bei Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie; sie sind nicht passiv verschleppt, stammen nicht aus der Blutbahn, sondern werden als lymphadenoide Neubildungen im Gegentheil, ebenso wie die gewöhnlichen Lymphocyten aus den lymphoiden Organen, in die Blutbahn hinein abgesondert.

1) Wenn demnach auch keine eigentlichen substantiellen „Metastasen" wie bei einem malignen Tumor, etwa einem Carcinom (Rundzellensarcom?) vorliegen, so ist es doch erlaubt, die hyperplastischen Processe der Milz, Drüsen und des Knochenmarks in Analogie zur Tumorbildung zu setzen; denn auch z. B. bei der generellen Lipomatosis, die doch allgemein zur Tumorbildung gerechnet wird, kommt es in Folge einer der Obesitas (Adipositas) ähnlichen universellen Constitutionsanomalie zu einer Multiplicität von „Tumoren". Ganz das gleiche Verhalten kann man bei jener Form von Pseudolymphämie constatiren, die als allgemeine Lymphomatosis (Adénie Trousseau) bezeichnet wird.



selbe nicht als direkt leukämische, sondern nur als proleukämische, pseudoleukämische, also indirekt leukämische an.

Ehrlich, der mittelst der Farbenanalyse die Blutzellen nicht nur rubriciren sondern auch ihrer Herkunft nach bestimmen will, vertritt die Anschauung, dass Lymphocyten nur aus den Lymphdrüsen und dem Lymphoidgewebe stammen.

Auch wir leugnen keineswegs, dass der Bedarf des normalen Blutes an Lymphocyten (22 pCt. aller farblosen Zellen) sowie der relativ vermehrte Lymphocytengehalt des pseudoleukämischen Blutes zum grössten Theil aus den normalen bez. vergrösserten Lymphdrüsen stammt. Wir leugnen indes, im Gegensatz zu Ehrlich-Pincus, dass die copiöse Abundanz an Lymphocyten bei einer Lymphocytenleukämie durch Lymphdrüsenveränderung bedingt ist, behaupten vielmehr, dass dieselben aus dem Knochenmark stammen. Während also Ehrlich-Pincus den Lymphdrüsen für die meisten Fälle die hauptsächlichste Bedeutung für den Lymphocytenreichthum des Blutes zusprechen, dem Knochenmark aber nur eine untergeordnete Betheiligung zumessen, und es nur in den Fällen an erster Stelle anerkennen, wo Lymphocytenleukämie ohne Lymphdrüsenveränderung einhergeht, erkennen wir den Lymphdrüsen eine Bedeutung nur für die normale Blutmischung zu, erkennen ihnen aber für die Leukämie in allen Fällen eine Hauptrolle ab. Für jedes leukämische Blut ist das Knochenmark in erster Linie verantwortlich, nicht nur bei den Fällen, welche ohne Drüsenvergrösserung einhergehen, sondern auch in den gewöhnlichen Fällen mit Drüsenvergrösserung, bei denen sie allenfalls in zweiter Linie betheiligt sein dürften.

Nach unserer Ansicht ist also eine Leukämie selbst eine Lymphocytenleukämie, niemals, wie Ehrlich will, eine Lymphämie, d. h. in ihrem Zustandekommen bedingt durch Einschwemmung gewucherten lymphatischen Drüsengewebes, sondern auch die Lymphocytenleukämie ist wie jede andere Leukämie, ihrem Wesen nach myelogen, eine Myelämie, bedingt durch Einpressung gewucherten lymphoiden (richtiger lymphadenoiden) Markgewebes in die Blutbahn hinein[1]).

Auch die Modification, die Pincus der Lehre Ehrlich's hat angedeihen lassen, indem er nicht mehr eine myelogene und lymphatische Leukämie, sondern nur mehr eine myeloide und eine lymphoide Leukämie

---

1) Wenn man weiss, was darunter zu verstehen ist, dürften praktisch die einfachsten Benennungen sein:

1. lymphatische, lienale, myelogene Pseudolymphämie oder Pseudoleukämie,
2. Lymphocytenmyelämie od. Lymphocytenleukämie, lymphadenoide Myelämie oder Leukämie mit Drüsen- oder Milztumor,
3. gemischtzellige Myelämie oder gemischtzellige Leukämie, myeloide Myelämie oder Leukämie mit Milz- oder Drüsentumoren.



unterscheidet, können wir ohne Weiteres nicht acceptiren, und wenn sich schon unsere gemischtzellige Leukämie mit der myeloiden Leukämie von Ehrlich-Pincus deckt, so sind doch die lymphoide Leukämie jener Autoren und unsere Lymphocytenleukämie keine identischen Begriffe. Die Modification von Pincus besteht nämlich nur darin, dass er für Fälle von Lymphämie ohne Drüsenschwellung ausnahmsweise den lymphatischen Bestandtheil des Knochenmarks in erster Linie verantwortlich macht, dem Knochenmark also nur in gewissen wenigen Fällen eine facultative Hauptrolle zuerkennt, nach wie vor aber für die übrigen Fälle dem Lympdrüsenapparat seine Hauptrolle belässt, während doch für uns zum Zustandekommen jeder Form von Leukämie das Knochenmark obligatorisch stets betheiligt sein muss, den Lymphdrüsen aber keine oder nur eine untergeordnete Rolle zufällt.

Der wesentliche Unterschied zwischen unsere Ansicht und der von Pincus ist der, dass wir i. G. zu Pincus behaupten, dass lymphoide Wucherung, und wenn sie noch so intensiv auftritt, an und für sich keine Leukämie hervorrufen kann, sondern nur dann, wenn sie, wie das myeloide Wucherung stets ohne Weiteres thut, zufällig auch am Knochenmark Platz greift.

Da nämlich nach Ehrlich die Lymphocyten nur in den Lymphdrüsen bezw. nach Ehrlich-Pincus im Lymphoidgewebe gebildet werden sollen, recurrirt Pincus für die Fälle von Lymphocytenleukämie, die ohne Milz- und Drüsenschwellung einhergehen, aber nur für diese, auf eine hypothetische Lymphoidgewebsquote des Knochenmarks, welche auch die pseudoleukämischen Myelome verursachen soll, während für die gewöhnlichen Fälle von Lymphocytenleukämie mit Drüsenschwellung das lymphatische Lymphoidgewebe zur Erklärung und primären Verursachung des Blutbefundes ausreichen soll, sodass etwaige lymphadenoide Degeneration[1])

1) Was das lymphadenoide Knochenmark anbetrifft, so fasst Pincus dasselbe in Fällen von Lymphocytenleukämie ohne Drüsenschwellung als primäre Hyperplasie präformirten lymphoiden Markgewebes auf; in Fällen mit Drüsenschwellung aber als secundäre Metastase, als lymphoide Metaplasis des Marks nach primärer lymphoider Drüsenschwellung (lymphatischer Lymphoidwucherung). Wir aber halten überhaupt auch diesen Theil der Hypothese von Pincus von einem besonderen medullären Lymphoidgewebe für unbegründet und unnöthig, da wir der Ansicht sind, dass schon specifisches Myeloidgewebe Lymphocyten führt und somit für den Blutbefund der Lymphocythämie nicht eine Wucherung lymphoiden Markgewebes herangezogen zu werden braucht, sondern bloss eine Degeneration myeloiden Markgewebes zu lymphadenoidem, der dann eine Wucherung dieses lymphadenoiden Gewebes folgt. Die lymphadenoide Veränderung des Knochenmarks stellen wir uns so vor, dass derselbe Reiz, der die Lymphdrüsen und ihre einzigen Parenchymzellen, die Lymphocyten zur Hyperplasie veranlasst, metastatisch auf das Knochenmark überspringt und daselbst ebenfalls eine Proliferation der präformirten Lymphocyten veranlasst. Indem diese bei der vermehrten Neubildung sich nicht wie sonst heteroplastisch zu Granulocyten und Erythroblasten umgestalten, verdrängen sie gleichzeitig die vorhandenen sonstigen



des Marks in solchen Fällen bloss als zufälliges und secundäres Begleitmoment aufgefasst wird.

Wir aber halten umgekehrt mit Neumann die lymphadenoide Markdegeneration in allen Fällen von Lymphocytenleukamie für das Wesentliche und Nothwendige und behaupten, dass blosse lymphoide Drüsenschwellung an und für sich lediglich nur Pseudolymphocythämie verursachen kann.

Wir erkennen also keine lymphatische Leukämie oder Lymphämie an, bedingt durch Einschwemmung von Drüsengewebe ins Blut, keine lymphoide Leukämie, bedingt zumeist durch Einschwemmung von gewuchertem Drüsengewebe, in seltenen Fällen durch Einschwemmung von lymphoidem Markgewebe in die Blutbahn, sondern nur eine Lymphocytenmyelämie, verursacht durch Einschwemmung des primär oder secundär lymphadenoid degenerirten Knochenmarks in die Blutbahn.

Was die Pseudoleukämie anbetrifft, so muss, da es eine myeloide Form dieser Erkrankung nicht giebt, eine jede Pseudoleukämie, sowohl die lymphatische, wie die splenogene, wie die medulläre, eine auf lymphoider Wucherung beruhende sein. Sie gehört als solche in Eine Kategorie mit der lymphoiden Leukämie, welche die Aeusserung des betreffenden hyperplastischen Processes im Lymphoidgewebe des Marks ist, und beide stehen also im gewissen Gegensatz zur myeloiden Leukämie. Beiden Leukämieen ist somit nur gemein, dass sie hyperplastische Knochenmarksprocesse sind, also nur etwas accidentelles und äusserliches; pathogenetisch aber und dem Wesen nach sind sie verschieden; dort lymphoide Wucherung, hier Wucherung myeloiden Gewebes. Leukämie bedeutet also nur eine gewisse Blutveränderung, aus der man einen Schluss auf eine bestimmte hyperplastische Knochenmarkserkrankung ziehen kann, ist also nur ein Symptom.

Lymphoide Wucherung in Drüsen und Milz verursacht also nur lymphocythämische Pseudoleukämie, im Mark hingegen Lymphocytenleukämie. Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie beruhen beide auf lymphoider Wucherung; letzteres Phänomen tritt aber nur dann in die Erscheinung, wenn zufällig diese Wucherung diffus zuvor im Mark statthat; bei sonstiger lymphoider Wucherung resultirt bloss Pseudoleukämie.

Nach dem Blutbefund theilen wir also die Lekämieen in eine gemischtzellige und Lymphocytenleukämie, der Pathogenese nach in myeloide Leukämie (Myelämie) oder myelogene Myeloidwucherung und lymphoide Myelämie, myelogene Lymphoidwucherung. Wir hätten demnach Folgendes: Myeloidwucherung ist stets myelogen und führt stets zur (gemischtzelligen Leukämie; Lymphoidwucherung in Drüsen und Milz führt

Knochenmarkszellen und substituiren so das Myeloidgewebe durch minder entwickeltes lymphadenoides Gewebe.



zur Pseudoleukämie, ist sie aber diffus myelogen, so führt sie ebenfalls zur Leukämie und zwar zur Lymphocytenleukämie.

Aus der Qualität des Blutbefundes lässt sich unter Zuhülfenahme der Lehren Ehrlich's nach unserer Auffassung vom Wesen dieser Krankheitsprocessen ein Rückschluss auf die Art der Gewebswucherung ziehen; aus den quantitativen und numerischen Verhältnissen des Blutbefundes ein Schluss nicht auf die Intensität des Processes (Pincus), sondern auf den Sitz.

Das gegenseitige Verhältniss schliesslich von Drüsen, Knochenmark und Blut wäre nach Ehrlich-Pincus Folgendes: In den meisten Fällen primäre Drüsentumoren, secundäre Lymphocythämie, eventuell facultativ, accidentelle tertiäre lymphadenoide Knochenmarksmetastase; in seltenen Fällen primäre lymphadenoide Knochenmarksveränderung; secundäre Blutveränderung.

Dagegen ist diese Relation nach unserer Auffassung die, dass in den meisten Fällen es sich um primäre, pseudoleukämische Drüsenschwellung handelt, dann für eine Leukämie obligatorische secundäre lymphadenoide Knochenmarksveränderung mit tertiärem lymphocythämischen Blutbefund hinzutritt; in selteneren Fällen besteht eine primäre obligatorische lymphadenoide Knochenmarksveränderung mit secundärem lymphocythämischen Blutbefund, zu dem dann theoretisch möglicherweise noch tertiäre accidentelle Drüsentumoren hinzutreten können.

In ein Schema gefasst, würden diese verschiedenen Auffassungen sich folgendermaassen ausnehmen:

A. Ehrlich.

1. Lymphatische Leukämie: Drüsenveränderung → Blutveränderung → event. lymphadenoide Markveränderung.
2. Myelogene Leukämie: Markveränderung → Blutveränderung → event. myeloide Drüsenveränderung.

B. Pincus.

1. Lymphoide Leukämie:
   - α. gewöhnliche Fälle; Drüsenveränderung → Blutveränderung → event. Markveränderung.
   - β. Fälle ohne Drüsentumoren: Markveränderung → Blutveränderung.
2. Myeloide Leukämie: Markveränderung → Blutveränderung → event. Drüsenveränderung.

C. Wir fassen dagegen die Vorgänge einheitlich folgendermaassen auf, dass in allen Fällen der Blutveränderung eine Markveränderung voraufgeht.

1. Lymphocytenleukämie:
   - α. gewöhnliche Fälle: pseudoleukämische Drüsenveränderung → Markveränderung → Blutveränderung.



β. Fälle ohne Drüsenveränderung: Markveränderung → Blutveränderung.

2. Gemischtzellige Leukämie: Markveränderung → Blutveränderung → event. Drüsenveränderung.

Wir wenden uns jetzt weiter zu einer Form von Leukämie, die auch schon hier und da gelegentlich beschrieben wurde, ohne dass den Beobachtern bisher aufgefallen wäre, welche theoretischen Consequenzen hieraus zu ziehen sind.

Ueber Lymphocytenleukämie mit Milztumor.

Es sind dies Fälle von Lymphocytenleukämie ohne Lymphdrüsenschwellung, aber mit Milztumor. Ich selbst habe in einer meiner Arbeiten (Zeitschr. f. klin. Med. 39) einen von Geheimrath Lichtheim beobachteten, hierher gehörigen Fall seiner Zeit citirt und bin augenblicklich wiederum in der Lage, hier in Hamburg, gemeinschaftlich mit Herrn Collegen Braun, einen solchen Fall beobachten zu können.

Es handelt sich um einen 63jährigen Cigarrenarbeiter D., bei dem das jetzige Leiden seit nahezu 5 Jahren bestehen soll. Pat. merkte damals Stiche und Anschwellungen in der linken Seite, zugleich machte sich Luftmangel bemerkbar und zunehmende Blässe. Schon damals constatirte ein Arzt Milzschwellung und Vermehrung der farblosen Blutzellen. Der Zustand soll sich im Winter stets gebessert haben, während die grössten Beschwerden Anfang Frühling bis in die Mitte des Sommers hinein bestanden. Blutungen, etwa aus der Nase, seien niemals aufgetreten, auch soll die Sehschärfe nicht abgenommen haben, dagegen will er öfters an Fieber und Nachtschweiss zu leiden haben.

Der objective Befund ergiebt jetzt ausser mässiger Blässe und einem anämischen Geräusch an der Herzspitze nichts Besonderes, speciell auch keine Blutungen am Augenhintergrund. Nirgends Drüsenschwellungen, Tonsillen nicht vergrössert. Keine Bronchitis. Dagegen besteht ein ausserordentlich grosser, etwas weicher Milztumor, der bis zur Spina sup. herabreicht und etwas empfindlich ist. Im Urin kein Eiweiss, keine Albumose, dagegen tritt bei längerem Stehen eine röthlicheLilafärbung auf.

Blutbefund: Blutfarbstoff 78 pCt., rothe Blutkörperchen ohne morphologische Veränderung, ihre Zahl = 3637500, Zahl der weissen 108000, Verhältniss der weissen zu den rothen = 1 : 33, procentuales Verhältniss der weissen:

86,0 pCt.	Mononucleäre	ungekörnte:	grosse Lymphocyten	45,0 pCt.	85,5 pCt.
	"	"	" Leukocyten	2,5 "	
	"	"	kleine Lymphocyten	38,0 "	
	"	gekörnte:	neutrophile Myelocyten [1]	0,5 "	14,5 pCt.
	"	"	eosinophile "	— "	
	"	"	Mastzellen	— "	
14,0 pCt.	Polynucleäre	"	neutrophile Leukocyten	12,0 "	
	"	"	eosinophile "	2,0 "	
	"	"	Mastzellen	— "	
				100,0 pCt.	

1) Diese Zellen sind natürlich nur mittels „neutrophiler“ (triacider) Anilinfarbgemische zu constatiren, nicht aber mittels Hämatoxylinfärbungen, bei denen sie von mononucleären ungekörnten Leukocyten kaum sicher zu unterscheiden sind.

Wir haben also hier einen Fall von chronischer Lymphocythämie ohne Drüsenschwellung mit concomittirendem Milztumor, wie ein solcher in der älteren Literatur bereits von Fleischer-Penzold[1]) mitgetheilt ist. Ein ganz homologer Fall ist in der neueren Literatur ferner der zweite der s. Z. von Hirschlaff publirten Fälle.

In früheren Zeiten hätte man Fälle von Milzvergrösserung und Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Blut ohne weiteres als lienale Leukämie bezeichnet. Die heutige Hämatologen-Generation, die von Ehrlich gelernt hat, zuerst nach dem Blutbefund zu fragen, würde ohne nähere Angaben von vornherein vermuthen, dass es sich bei einer Leukämie mit Milztumor um eine der üblichen gemischtzelligen primär myeloiden Leukämieen handeln würde. Die in Rede stehenden Fälle lehren nun aber, dass es auch Lymphocytenleukämie mit Milztumor giebt, bezw. dass Milztumoren nicht nur, wie üblich, gemischtzellige, sondern auch Lymphocytenleukämieen begleiten können.

Nach Pincus, der ja das Milzgewebe ebenfalls zum Lymphoidgewebe rechnet und in einer Wucherung desselben schon die alleinige direkte Ursache einer Lymphocythämie erblickt, wären diese Fälle einfach so zu deuten, dass hier schon der Milztumor die Blutveränderung veranlasst. Es würden dadurch diese Fälle aber ebenso wie die analogen oben erörterten der lienalen Pseudoleukämie im Widerspruch stehen mit dem Dogma Ehrlich's, dass die Milz keinen activen Einfluss auf die Blutbeschaffenheit ausübt, somit eine lienale Leukämie oder Splenämie nicht existire[2]).

Dieser Satz, der von den Exstirpationsversuchen Kurloff's abgezogen ist, steht allerdings in gewissem Widerspruch zu vergleichenden Blutzählungen in den zuführenden und abführenden Milzgefässen[3]). Denn wenn wir auch mit Ehrlich der Ansicht sind, dass die banalen polynucleären Leukocyten des normalen Blutes nicht aus der Milz, sondern aus dem Knochenmark stammen, so möchten wir doch einem Organ wie der Milz eine cytokerastische Mitbetheiligung quoad Lymphocyten und grosser mononuleärer Leukocyten des normalen Blutes (cf. Malaria) nicht ohne Weiteres völlig aberkennen.

Andererseits haben wir aber in unseren obigen Darlegungen die Gründe angegeben, weshalb wir trotz der Bedeutung der Milz für das normale Blut hinsichtlich der Leukämie bei der Bewerthung solcher Fälle, wie die vorliegenden sind, doch hier wieder mit Ehrlich, und also

1) l. c.

2) Siehe Discussion zu Hirschlaff, Deutsche med. Wochenschrift 1898, V.B. Seite 162 -170, wo Ehrlich ausdrücklich perhorrescirt, den Fall als Splenämie anzuerkennen.

3) Vergl. von Ebner, Kölliker's Handbuch der Gewebelehre III, Absatz 99, Seite 275.



auch gegen Pincus, eine lienale Leukämie abzulehnen für gut finden müssen, und im Sinne Neumann's anzunehmen haben, dass auch hier die unmittelbare Veranlassung der leukämischen Blutveränderung eine einstweilen vor der Obduction noch nicht zu constatirende hypothetische Knochenmarksveränderung ist.

Diese Fälle von Lymphocytenleukämie mit Milztumor ohne Drüsenschwellung zwingen uns also geradezu, wenn wir nicht im Gegensatz zu Ehrlich und Neumann eine lienale Leukämie zulassen wollen, mit Neumann gegen Ehrlich eine „splenoide Lymphocytenmyelämie" anzunehmen, d. h. die Lymphocytenleukämie, zumal auch Drüsenschwellungen fehlen, auf das Knochenmark beziehen. (Weshalb wir mit Pincus nicht in den Malpighischen Follikeln der Milz die Ursache der hochgradigen Lymphocythämie sehen können, haben wir oben bei der Kritik seiner Hypothesen bereits erörtert.)

Es kann also der Milztumor nicht die direkte Veranlassung der leukämischen Blutveränderung sein, sondern nur die indirekte insofern, als der Blutveränderung eine intermediäre hypothetische Knochenmarksveränderung zu Grunde liegt, indem also eine lienale Pseudolymphämie auf das Knochenmark übergegriffen hat (Anämia splenica), und das letztere dann in diffuse splenoide Degeneration versetzt hat. Hierfür spricht besonders auch der Befund von vereinzelten Myelocyten, worüber weiter unten.

Ueber leukämische „Zwischenformen" und „atypische Leukämieen".

Wie wir im Theil I unserer Abhandlung zu dem Resultat gekommen waren, dass Lymphocyten und Leukocyten nicht 2 heterogene Gebilde ohne genealogischen Connex, sondern vielmehr Descendenten Einer medullären Zellfamilie sind, so stellen wir jetzt in logischer Consequenz die Behauptung auf, dass auch die beiden Formen der Leukämie nur verschiedene Repräsentationen des gleichen medullären und zwar hyperplastischen Processes sind, zwischen denen zwar Uebergänge nicht beobachtet sind, wohl aber „Zwischenformen" gedacht werden können.

Theoretisch unmöglich wären auch in gewissem Sinne solche „Uebergänge nicht", nur darf man nicht meinen, dass eine Pseudolymphämie oder Lymphocytenleukämie in gemischtzellige Leukämie übergehen könne, sondern eher ist das Umgekehrte denkbar. Das all diesen Krankheitsformen dem Wesen nach Gemeinsame ist eben die Hyperplasie reticulären Gewebes, die bei den echten Leukämieen i. G. zur Pseudoleukämie am Knochenmark statthat. Sie sind aber darin verschieden, dass diese hyperplastischen Processe von verschiedenen Reizen hervorgerufen werden,

deren Einer nur Lymphocyten bildet oder zur Vermehrung bringt, während der andere sie daneben auch noch in Granulocyten transformirt und diese wuchern lässt. Hört die Metaplasis auf und sistirt bloss Vermehrung und Wucherung von Lymphocyten, so hätten wir einen Uebergang von myeloider Myelämie in lymphadenoide Myelämie. Ein solches Verhalten ist bisher aber nicht beobachtet; ebensowenig das Nacheinanderwirken des Lymphocyten bildenden und Granulocyten bildenden Reizes, wie denn ja eine gemischtzellige Leukämie sich nie an Pseudoleukämie (die ihrem Wesen nach ja nur lymphocythämisch sein kann) anschliesst. Auch ein gleichzeitiges Nebeneinanderwirken dieser beiden hyperplastischen Reize, als deren Beispiel Engel die gemischtzellige Leukämie ansieht, kommt nicht vor, findet man doch bei letzterer Form der Myelämie nie einfache Splenome oder Lymphome, sondern stets myeloid transformirte. Auch giebt es keinen Reiz, der allein die Granulocyten ohne die Lymphocyten wuchern lässt. Die beiden Reize sind in der That so verschieden, wie Ehrlich dies stets betont hat, nur dass er, abweichend von unserer Ansicht, das Zustandekommen der verschiedenen Leukämieformen dadurch zu erklären suchte. Das den beiden Leukämieformen zufällig gemeinsame ist blos das Haften des Processes am Knochenmark, wodurch leukämisches Blut erzeugt wird, sowie dass beide Krankheiten auf Hyperplasis reticulären Gewebes beruhen. Es sind aber nicht gemischtzellige Leukämie und Lymphocytenleukämie Gegensätze, sondern lymphoide Wucherung und myeloide Wucherung. Letztere verursacht ihrem Wesen nach stets nur Leukämie; erstere aber nur dann, wenn sie zufällig das Knochenmark afficirt, sonst aber Pseudoleukämie.

Das Zustandekommen der Pseudoleukämie und Lymphocytenleukämie einerseits, der gemischtzelligen Leukämie anderseits erklärt sich einfach so, dass der eine Reiz ein solcher ist, der nur auf lymphoides Gewebe, auf Lymphocyten wirkt, der andere hingegen auf das Myeloidgewebe, also auf Lymphocyten und auf Granulocyten, entsprechend der Zusammensetzung des Marks wirkt.

Unter diesen Verhältnissen entsteht nun die Frage, welcher Art diese „Zwischenformen“ sein sollen, welche Befunde wir als solche aufzufassen haben und wie dieselben zu deuten sind.

Zu dem Zwecke recapituliren wir kurz die Zusammensetzung der reticulären Gewebsformationen.

Wir fanden in den Lymphdrüsen und Lymphfollikeln wesentlich nur grosse und kleine Lymphocyten neben weniger mononucleären lymphoiden Leukocyten. In der Milz, die Pincus (ungenauerweise) als einfach lymphadenoides Gewebe auffasst — nur die Malpighi'schen Follikel bestehen aus solchen — kehrt sich das Verhältniss zu Gunsten der



mononucleären Leukocyten um, indem die Pulpa fast ausschliesslich aus solchen Zellen besteht. Im Knochenmark treten zu diesen beiden Zelltypen noch die 3 Gruppen von granulirten Zellen hinzu:

a) Beruht also die Lymphocytenleukämie auf lymphadenoider Degeneration und Wucherung des Markes, die gemischtzellige auf Wucherung des myeloiden Knochenmarks, so könnte eine Leukämie, bei der keine Granulocyten, aber mehr ungekörnte Leukocyten als Lymphocyten im Blut kreisen, einen **splenoiden** Typ repräsentiren und auf splenoider Metaplasis des Knochenmarks beruhen. Als solcher Fall von splenoider Myelämie[1]) könnte (auch schon den Abbildungen nach) der eine Fall von Hirschlaff imponiren, bei dem wir somit das Mark als in splenoider Degeneration begriffen zu vermuthen haben. Diese Fälle rangiren also zwischen Lymphocytenleukämie und gemischtzelliger Leukämie.

b) Zwischen lymphoider und splenoider Leukämie einerseits, gewöhnlicher gemischtzelliger Leukämie andererseits rangiren nun ferner noch „atypische Formen“.

Während die splenoide Leukämie der lymphoiden äusserst nahe steht, gehören diese „atypischen Leukämieen“ sammt und sonders zur myeloiden Leukämie, d. h. sie sind wie diese stets primär myelogen, schliessen sich nicht wie die lymphoide und splenoide Form an Pseudoleukämie an.

Unserer Definition nach besteht dann Leukämie, wenn dem betreffenden Blutbefund ein correspondirender Knochenmarksbefund entspricht, und gewisse reticuläre Tumoren bei gemischtzelliger Leukämie sind nicht als pseudoleukämische Prodrome sondern als secundäre Metastasen und Metaplasieen aufzufassen, weil sie sich als myeloid degenerirt erweisen, die gleiche Zusammensetzung aufweisen wie das Blut kurz Myelocyten führen.

Als **atypische Formen** von Leukämie möchte ich nun solche Fälle von gemischtzelliger Leukämie bezeichnen, bei denen

1) Nicht zu verwechseln mit dieser splenoiden Leukämie und im Wesen ganz etwas anderes ist der Begriff der Splenämie. Eine solche, d. h. eine lienale (splenogene) Leukämie giebt es überhaupt nicht. Milztumor allein macht höchstens Pseudosplenämie. Erst wenn das Mark zur splenoiden Degeneration gelangt ist und wuchert, entsteht splenoide Leukämie. Selbstverständlich ist nicht jede mit Milztumor einhergehende Lymphocytenleukämie eine splenoide, z. B. nicht der oben von uns mitgetheilte Fall; braucht doch der Milztumor nicht auf Pulpaschwellung, sondern nur auf Follikelschwellung zu beruhen, welch letztere das Mark natürlich nicht splenoid, sondern nur lymphadenoid afficiren können.

Zusatz bei der Correctur. Dieser splenoide Typ ist aber nicht ohne Weiteres identisch mit der Lymphoidzellenleukämie von A. Wolff. Nach meinen Erfahrungen findet man nicht nur bei dem splenoiden Typ bei gemischtzelliger Leukämie diese „Lymphoidzelle“, sondern auch bei reiner Lymphocytenleukämie, wie sie sich ja auch normaler Weise in Lymphdrüsen und jedem reticulären Gewebe finden. Nur wenn sie numerisch die Lymphocyten an Zahl übertreffen, entsteht der splenoide Typ.

ausser Lymphocyten und ungekörnten Leukocyten nur die eine oder andere Art von Granulocyten, nicht aber alle drei Arten, im Blut, im Knochenmark und den „Metastasen" vorhanden ist. Alle diese Fälle, die als myeloide stets primär myelogen sind und sich nicht an Pseudoleukämie anschliessen, sind so entstanden zu denken, dass der hyperplastische Reiz im Myeloidgewebe nur Lymphocyten und einzelne Granulocyten, nicht aber alle zur Vermehrung und Proliferation bringt; denn interessant ist es, dass auch bei diesen bisher gekannten myeloid-leukämischen Atypieen ebenso wie bei der gewöhnlichen gemischtzelligen Leukämie stets Lymphocyten im Blut auftraten, sodass Leukämieen ohne Lymphocyten, die etwa nur aus gekörnten Zellen beständen (C. S. Engel), bisher nicht vorzukommen scheinen.

In solcher Weise zu würdigen scheint der principiell wichtige Fall von Hirschfeld-Alexander[1]), bei dem sich im anscheinend lymphocythämischen Blute einzelne Myelocyten nachweisen liessen[2]), während eosinophile und Mastzellen völlig fehlten. Hier hat sich klinisch nachweislich während der bestehenden Anämie secundär ein Milztumor ausgebildet, wie wir dies für die gewöhnliche primär myelogene gemischtzellige Myelämie ja auch annehmen. Wie das leukämische Blut jedesmal ein Spiegelbild der jeweiligen Knochenmarksbeschaffenheit ist, so erwies sich auch hier später die Milz p. m. in dem Sinne myeloid verändert, dass sie ebenfalls wie das Mark nur Lymphocyten und ε-Myelocyten, keine Eosinophilen und Mastzellen aufwies.

In dieselbe Kategorie scheint vielleicht auch der bekannte Fall von Leube-Arneth[3]) mit Milztumor ohne Drüsenveränderungen zu gehören, bei dem sich zwar keine absolute Leukocytose fand[4]), wohl aber alle sonst angeblich für myeloide Leukämie characteristische Zellen, sogar ungekörnte polynucleäre; es waren die Eosinophilen nicht vermehrt und Mastzellen fehlten wie bei dem vorigen völlig, auch waren ebenfalls Lymphocyten 40 pCt., Myelocyten nur 14 pCt. vorhanden, und somit scheint auch dieser Fall keine eigentliche gemischtzellige Leukämie vorzustellen, sondern nur graduell von dem Falle Hirschfeld-Alexander verschieden zu sein.

c) Schwer zu trennen aber ihrem Wesen nach nach völlig verschieden von den hier aufgezählten Fällen von incompleter gemischtzelliger Leukämie, zu denen man auch im gewissen Sinne die oben citirten Fälle

1) Hirschfeld-Alexander, Berl. klin. Wochenschr. 11/1902.

2) Gr. L. 20 pCt., kl. L. 4 pCt., grosse mononucleäre Zellen 3 pCt., Myelocyten 5 pCt., eosinophile und Mastzellen fehlen.

3) Arneth, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. 1869.

4) Weshalb es keine myeloide Pseudoleukämie sein kann, ist oben erörtert.



von Jacksch und Schwarz[1]) rechnen könnte, sind gewisse Formen von von Lymphocytenleukämie mit Myelocyten.

Als Beispiel für diese „Mischformen", bei denen die Myelocyten ebenfalls erheblich hinter den Lymphocyten an Zahl zurücktreten, könnte ausser meinem oben mitgetheilten ein Fall von L. Michaelis herangezogen werden[2]). Dieser Fall macht ebenfalls nicht nur ganz den Eindruck einer Lymphocytenleukämie[3]), sondern beruht wohl auch auf primärer Wucherung lymphoiden Gewebes, so dass die Milz- und Drüsentumoren, sofern sie noch frei von Myelocyten sind, nicht als secundäre (myeloide) Metastasen, sondern als pseudoleukämische (lymphoide) Prodrome zu bewerthen sind. Ich möchte solche Fälle als Beleg auffassen für die oben erörterten näheren Details beim Uebergang einer (lienalen) Pseudoleukämie in Leukämie (Anämia splenica).

Myelocyten sollen nämlich nach Ehrlich gerade bei Myelomen (myelogener Pseudoleukämie) im Blut auftreten als Ausdruck der Reaction des einstweilen noch nicht verdrängten, die Lymphome umgebenden Myeloidgewebes[4]).

Es handelte sich demnach bei Michaelis um eine Lymphocytenleukämie mit darauf gepfropfter functioneller Reizungsmyelocytose. Zuerst bestand eine lienale Pseudoleukämie (Pseudosplenämie); dieselbe greift auf Theile des Knochenmarks über und setzt dort multiple „Splenome"; als Symptom dieser tritt Anämie, secundäre Leukocytose und Myelocytose auf. Wir haben das Bild der Anämia splenica[5]). Werden die Splenome diffus, so wird das Blut lymphocythämisch, und erst dann verschwinden die Myelocyten aus dem Blut, wenn das ganze Knochenmark splenoid degenerirt ist. Als besonders schönen Beleg für Anämia splenica mit Myelocyten möchte ich den Fall der Königsberger Klinik von G. Freund[6]) anführen.

---

1) Bei dem Fall von Schwarz handelt es sich um gemischtzellige Myelämie mit Milztumor, mehr ε-Myelocyten als Lymphocyten aber ohne α-Myelocyten; bei Jaksch um gemischtzellige Myelämie mit Milz- und Drüsenschwellung, sowie periostalen „Metastasen", dabei mit mehr Myelocyten als Lymphocyten, aber sehr wenig Eosinophilen und fehlenden Mastzellen.

2) L. Michaelis, Zeitschr. f. klin. Medicin 45, Heft 1 u. 2.

3) Gr. L. 56 pCt., kl. L. 20 pCt., Myelocyten 7 pCt., eosinophile und Mastzellen fehlen.

4) Anämie I, p.78, Pincus' Anämie III, p. 99 erwähnt allerdings nichts von Myelocyten.

5) Auch Engel führt bei der Anämia pseudoleucämica (Leitfaden, II. Aufl. p. 28) Myelocyten an. Uebrigens scheinen nicht alle „Myelome" mit Albumosurie einherzugehen.

6) G. Freund, Ein Fall von Anämia splenica mit vielen einkernigen neutrophilen Leukocyten. Berl. klin. Wochenschr. 1901.

Wir haben also zwei extreme Formen von hyperplastischen Processen kennen gelernt, die von verschiedener Seite her ansetzend das Blut alteriren und bei Befallen des Knochenmarks in ihren reinsten Formen zur Lymphocytenleukämie und zur gewöhnlichen gemischtzelligen Leukämie führen, die Wucherung lymphoiden und die Wucherung myeloiden Gewebes.

Hierzu gesellt sich noch als Unterabtheilung des ersten Typus, also der Lymphocytenleukämie, die Wucherung splenoiden Gewebes, bei der sehr viel mononucleäre Leukocyten neben Lymphocyten im Blut kreisen.

Zwischen beiden Extremen liegen die einander sehr ähnlichen und eigentlich nur nach dem klinischen Verlauf oder dem Obductionsbefund, aber kaum nach dem hämatologischen Befund zu bestimmenden Zwischenformen resp. Mischformen, deren eine ein weiteres Entwicklungsstadium der Lymphocytenleukämie, deren andere aber eine incomplete, gemischtzellige Leukämie ist. Bei der ersten haben wir Lymphocythämie mit Myelocytose, bei der letzteren gemischtzellige Leukämie ohne Eosinophile und Mastzellen, also auch Myelocyten und Lymphocyten[1]).

Die Diagnose der Leukämie.

Es muss zugegeben werden, dass es unter sothanen Umständen intra vitam oft sehr schwierig sein kann, in gewissen Fällen mit Sicherheit aus dem Blutbefund die Diagnose zu stellen; aber nicht nur, welche Form der Leukämie vorliegt, sondern auch, ob überhaupt Leukämie vorhanden ist, d. h. das Knochenmark in diffuser Hyperplasie begriffen ist, ist oft unmöglich zu entscheiden. Bei den 2 extremen und ausgesprochenen Formen ist solches ja leicht. Aber schon bei der Lymphocytenleukämie bestehen Schwierigkeiten, da, wie wir sahen, schon bei Pseudoleukämie relative Lymphocytenleukämie vorkommt und die Grenzen zwischen dieser Form der Leukämie und der Pseudoleukämie fliessende sind: beide beruhen ja auf lymphoider Wucherung. Dazu kommt, dass echte lymphoide Leukämie in den ersten Stadien oft mit recht mässiger Lymphocyteneinschwemmung einhergeht. Weiter sind functionelle Lymphocytosen bei Lymphadenitiden oft schwer von Pseudoleukämie zu trennen, besonders da grosse Lymphocyten auch bei Reizungslymphocytosen vorkommen. Beim Fehlen von Drüsenschwellungen ist die Unterscheidung

1) Wie das lymphoide Gewebe mehr Lymphocyten als mononucleäre ungekörnte Leukocyten, das splenoide Gewebe mehr Leukocyten als Lymphocyten, das Myeloidgewebe mehr Myelocyten und Granulocyten als ungekörnte Leukocyten und Lymphocyten führt, so hätten wir auch folgende Scala des Blutbefundes: a) bloss Lymphocyten oder höchstens einzelne mononucleäre Leukocyten. b) Lymphocyten + viel Leukocyten. c) hierzu treten noch zur Repräsentation des myeloiden Typ einzelne oder alle Myelocytenformen hinzu.



unter Umständen noch schwerer[1]). Schliesslich ist es auch, wie wir gesehen haben, bei den „Zwischenformen“ schwer, dieselben von functionellen Leukocytosen abzugrenzen.

In unserer einleitenden Betrachtung haben wir ausgeführt, dass die Farbenanalyse allein nicht ausreicht, um einem Leukocyten bezw. Lymphocyten des normalen Blutes seine jeweilige Herkunft aus Lymphdrüsen, Milz und Mark mit Sicherheit anzusehen; speciell die ungranulirten einkernigen Lymphocyten des lymphocythämischen und pseudoleukämischen Blutes stammen keineswegs nur aus den Lymphdrüsen, sondern z. T. sicher auch aus Milz, Knochenmark und etwaigen sonstigen Metastasen. Bei normalem Blut und lymphatischer Pseudoleukämie stammen sie wohl grösstentheils aus den Drüsen, zum geringeren Theil aber wohl auch aus Milz und Knochenmark. Aus der Milz in erster Linie stammen sie erst bei lienaler Pseudoleukämie, dagegen bei myelogener Pseudolymphämie vornehmlich aus den Myelomen.

Für das gemischtzellige, gewöhnlich-leukämische Blut sind wir aus anderen Gründen zu dem Schluss gelangt, dass das massenhafte Auftreten von Leukocyten bezw. Lymphocyten im Blute, in dem wir ja das im Vordergrund stehende Symptom dieser Krankheit sehen, vornehmlich auf das Knochenmark zurückzuführen ist, bezw. dass wenigstens die grosse Mehrzahl dieser Zellen von dem Knochenmark geliefert wird.

Die Schwierigkeit liegt nur darin, klinisch zu entscheiden, ob es sich um Leukämie überhaupt handelt. P. m. ist die Diagnose mit Sicherheit aus der mikroskopischen Beschaffenheit des Knochenmarks zu stellen. Finden wir intra vitam Lymphocyten und ε-Myelocyten in grosser Anzahl im Blut, führt aber das Knochenmark ausserdem auch noch eosinophile und Mastzellen in grossen Mengen, so handelt es sich eben blos um eine Form der Leukocytose; nur wenn der Knochenmarksbefund dem Blutbefund entspricht, lag Leukämie vor.

Selbst Fälle mit begleitenden Drüsen- und Milztumoren sind nicht immer mit Sicherheit als Leukämie zu bewerthen, da es nicht nur hyperplastische, sondern auch, wie viele Infectionskrankheiten mit secundärer Leukocytose zeigen, einfach irritative, entzündliche Tumorenbildungen giebt. Diese Tumoren sind klinisch von den echten Hyperplasien nicht immer ohne Weiteres zu unterscheiden und, während sie für eine Leukocytose sehr wohl verantwortlich gemacht werden könnten, müssen wir mit Neumann ihnen eine Leukämie veranlassende Fähigkeit ab-

1) Es scheint, dass gewisse Fälle von sogenannter acuter Leukämie mit der eigentlichen chronischen Lymphocytenleukämie nichts weiter gemein haben als die Knochenmarks- und Blutveränderung und viel eher zu den acuten Infectionskrankheiten gerechnet werden müssen (Granulationsgeschwulst) als zu den eigentlich hyperplastischen Tumorbildungen.



erkennen. Dazu kommt, dass nicht einmal stets auch bei wirklicher p. m. recognoscirter Leukämie das Blut immer gleich excessiv mit Leukocyten überschwemmt zu sein braucht, während andererseits Leukocytosen mit recht zahlreicher Leukocytenvermehrung vorkommen können.

Da also die Blutbeschaffenheit bei Leukämie zur Erkennung solcher Zwischenformen, ja selbst der Lymphocytenleukämie, wenig charakteristische Anhaltspunkte bietet, überhaupt die Blutveränderung nur ein Symptom ist, welches die echte Leukämie mit anderen Krankheiten theilen kann, so ist es klar, dass intra vitam oft nicht einmal die sonstige klinische Symptomatologie, keinesfalls aber der blosse Blutbefund, besonders in solchen Fällen, die ohne wahrnehmbare Drüsen- und Milzveränderung vor sich gehen, ausreicht, um mit Sicherheit eine Leukämie zu diagnosticiren.

Wie nach dem Ausspruch der alten Weisen kein Mensch vor seinem Tode glücklich zu preisen ist, so kann man in gewissen Fällen auch erst nach dem Tode mit Sicherheit feststellen, ob Leukämie vorgelegen hat; dann nämlich, wenn der Knochenmarksbefund dem einstigen Blutbefund entspricht.

Somit haben die von Ehrlich aufgestellten Bedingungen für die Diagnose „Myeloide Leukämie" (An. I, S. 119—125) nicht mehr generellen Werth. Er verlangt, dass:

A. ausser den polynucleären Zellen auch ihre Vorstufen, die mononucleären gekörnten Myelocyten im Blut kreisen.

B. bei der Vermehrung der weissen Blutkörperchen alle drei Typen der granulirten Zellen, die neutrophilen, die eosinophilen und die Mastzellen betheiligt sind.

Es sollen also erstens α-, γ- und ε-Myelocyten als heterotope Formen in's Blut übertreten, zweitens die α-, γ- und ε-Leukocyten quantitativ absolut vermehrt sein.

C. Es sollen atypische Zellformen auftreten, Zelltheilungen, Reizungszellen, entkörnte Zellen, Riesenzellen, Zwergformen.

D. Das Blut soll kernhaltiges Rothe in grosser Zahl enthalten.

Diese Bedingungen Ehrlich's gelten nur noch für die typischen Fälle von gemischtzelliger Leukämie. Es giebt aber auch Leukämien ohne Eosinophile und ohne Mastzellen (Hirschfeld-Alexander), ja selbst ohne absolute Vermehrung der polynucleären Leukocyten (Leube-Arneth).

Wie nämlich das Knochenmark beschaffen ist, so wird auch das Blut aussehen, so dass also myelogene, ja sogar myeloide Leukämieen ohne Myelocyten vorkommen, und neben der gewöhnlichen gemischtzelligen Knochenmarksleukämie Leukämieen mit Wucherung veränderten myeloiden Gewebes vorkommen. Wie bei der lymphadenoiden Markwucherung allein die Lymphocyten proliferiren und die Granulocyten ersticken, so



ist auch eine primär myelogene Splenoidleukämie (Hirschlaff) denkbar, bei der neben den Lymphocyten die ungranulirten Leukocyten in Wucherung gerathen u. s. f. Je nach dem hyperplastischen Reiz kann das Knochenmark entweder in einfache Hyperplasie gerathen, wobei das Fettmark pyoid werden kann, das rothe Mark aber ziemlich unverändert bleibt (einfache gemischzellige Leukämie), oder es kann vor oder zugleich mit der Hyperplasie erst metaplastisch (splenoid, lymphadenoid) degeneriren (leukämische Zwischenformen, Lymphocytenleukämie). Wie das Knochenmarksparenchymgewebe beschaffen ist, so muss es, da die Knochenkapsel nicht nachgiebt, in das Blut hineingepresst werden: das Blutbild ist ja nicht nur Symptom für die Betheiligung des Knochenmarks überhaupt, sondern erlaubt u. A. auch einen Rückschluss auf die feineren Zellzustände innerhalb des Markes. Nach dieser Auffassung erfährt auch das Auftreten der kernhaltigen Rothen seine ihm zukommende Würdigung. Ehrlich sagt S. 124, dass dieselben einen constanten Bestandtheil des leukämischen Blutbildes ausmachen. Ihre Zahl sei äusserst wechselnd und nicht selten kommen neben Normoblasten auch Megaloblasten vor, sowie Mitosen in ihnen[1]). Ihr Auftreten hält Ehrlich mehr für eine der Leukämie eigenthümliche Erscheinung, als für den Ausdruck der begleitenden Anämie; die Mitosen seien ohne theoretische Bedeutung.

Hierzu möchte ich bemerken, dass die Mitosen ebenfalls für mich ein Zeichen der hyperplastischen Parenchymwucherung sind, und dass das Auftreten der Megaloblasten bei einfacher myeloider Leukämie auch nur meine schon früher verfochtene Behauptung bestärkt, dass schon das normale Knochenmark Megaloblasten führt[2]), aus denen allein sich die Normoblasten entwickeln können. Das allein zeichnet die perniciöse Anämie aus, dass es hier durch Toxicose zur Hemmung der Normoblastenbildung, zum Stillstand auf embryonaler Blutbildungsstufe, zu einer mehr megaloblastischen als normoblastischen Regeneration (nicht Degeneration) kommt; die präformirten Megaloblasten vermehren sich, ohne sich in nöthigem Maasse zu Normoblasten umzugestalten.

Die Mechanik und das Zustandekommen der leukämischen Blutdyskrasie.

Unsere Auffassung vom Wesen der Leukämie steht also in einem gewissen Gegensatz zu der von Ehrlich im I. Theil der Anämie

1) Im Text steht (wohl versehentlich) Blutscheibe.

2) Cf. Winhold, Ueber das Vorkommen von Megaloblasten im Knochenmark. Inaug.-Dissert. Leipzig 1901. W. fand Megaloblasten nicht nur bei perniciöser Anämie, sondern auch bei Phthise, Vitium cordis, Schrumpfniere, Osteomyelitis, einfacher Anämie, Tumoren.



vertretenen. Derselbe bezeichnet die myeloide Leukämie als eine active „gemischte Leukocytose“ (S. 97, 115).

Activ bezeichnet er sie im Gegensatz zur lymphatischen Leukämie, weil er der Ansicht ist, dass nur den körnchenführenden Zellen active Locomobilität zukommt, den Lymphocyten aber nicht. Nun aber scheint es Ehrlich entgangen zu sein, dass bei der myeloiden Leukämie ausser Granulocyten auch stets kleine oder grosse Lymphocyten im Blut auftreten. Will man also nicht auf „die Annahme einer einheitlichen Entstehungsweise des leukämischen Blutbildes verzichten und zu einer höchst gekünstelten Deutung dieser Vorgänge gelangen“ (S. 129), so kann man eigentlich im Sinne Ehrlich's die myeloide Leukämie nicht als active Leukocytose auffassen[1]), zumal ja auch Megaloblasten, Normoblasten, ja selbst bisweilen Riesenzellen[2]) in's Blut übertreten.

Als gemischte Leukocytose bezeichnet Ehrlich die Leukämie, weil neben polynucleären Leukocyten auch mononucleäre gekörnte Elemente betheiligt sind (S. 97). Wir betonten soeben, dass auch ungekörnte Leukocyten und Lymphocyten betheiligt sind und sprechen deshalb von „gemischtzelliger Leukämie“. Indem Ehrlich die Leukämie als Leukocytose, d. h. als functionelle Knochenmarksreizung mit activem chemotaktischen Uebertritt von Zellen in die Blutbahn ansieht, muss das, was er noch hinzusetzt, eine besondere Würdigung erfahren. Daselbst steht geschrieben: „Es muss noch hinzugefügt werden, dass, wenn auch jeder einzelne der geschilderten Factoren in jedem Fall von medullärer Leukämie zu constatiren ist, doch die Art ihres Auftritts, ihr numerisches Verhalten zu einander und zum Gesammtblut ein äusserst wechselndes ist. Abgesehen von dem Grad der Leukocytenvermehrung gleicht auch bezüglich der anderen Anomalieen kein Fall dem andern: das Blutbild trägt in einem Fall einen grosskernig-mononucleären-neutrophilen Charakter; in dem anderen Falle steht die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Vordergrund; in einem dritten überwiegen die kernhaltigen rothen Blutkörperchen; in einem vierten Fall sehen wir eine Ueberschwemmung des Blutes mit Mastzellen. Es ergiebt sich hieraus eine solche Fülle von Combinationen, dass jeder einzelne Fall ein ganz individuelles Gepräge besitzt“.

Indem wir die Leukämie nicht als Knochenmarksleukocytose ansehen, sondern als Ausdruck und Folge einer Knochenmarkshyperplasie, führen wir das mannigfaltige Auftreten der Zellen im Blut nicht auf verschiedene functionelle chemotaktische Reize zurück, sondern auf ein actives Hineinwuchern bezw. passives Hineingepresstwerden des activ gewucherten

1) Inzwischen ist allerdings von Hirschfeld und Wolff auch an Lymphocyten Locomobilität nachgewiesen worden.

2) Die Fälle von Michaelis und Schwarz.



Markparenchyms in die Blutbahn. Wir ersehen aus dem leukämischen Blutbild somit den jeweiligen Bildungszustand des Knochenmarks; nicht, wie **Ehrlich** zu meinen scheint, werden aus einem normal zusammengesetzten Mark je nach den verschieden thätigen Reizen in numerisch verschiedener Weise verschiedene Zellen herausgelockt, sondern die zellige Blutmischung entspricht der cellulären Knochenmarkszusammensetzung. Die individuellen Verschiedenheiten einzelner Leukämiebilder beruhen demnach auf verschiedenen plastischen Reizen. Warum in dem einen Fall mehr diese, im anderen Fall mehr jene Zellart wuchert, bedarf einer besonderen Würdigung.

Normale und leukämische Cytokrasis.

Hinsichtlich der normalen und leukämischen Histogenese der Blutleukocyten kommen wir auf Grund obiger Ausführungen also zu folgenden Schlusssätzen:

A. Normales Blut:

a) die polynucleären gekörnten α-γ-ε-Zellen stammen wohl ausschliesslich aus dem Knochenmark;

b) die mononucleären ungekörnten grossen Leukocyten können ebenso gut vom Knochenmark, als von der Milz, vielleicht auch von den Lymphknoten geliefert sein;

c) die mononucleären ungekörnten kleinen Lymphocyten stammen wohl zumeist aus den Lymphdrüsen, theilweise auch aus den Milzfollikeln, könnten aber auch aus dem Knochenmark ausgeschwemmt sein.

B. Leukämisches Blut:

a) die im Blut auftretenden heterotopen Zellen der gemischtzelligen Leukämie, wie grosse einkernige ungekörnte Lymphocyten und gekörnte Myelocyten stammen wohl überwiegend aus dem Knochenmark, in geringerer Zahl aus etwaigen Metastasen;

b) die quantitativ vermehrten polynucleären, gekörnten Formen der gemischtzelligen Leukämie stammen ebenfalls wohl überwiegend aus dem Knochenmark, zum geringsten Theil aus Metastasen.

c) die quantitativ vermehrten, einkernigen ungekörnten grossen Leukocyten und kleinen Lymphocyten bei gemischtzelliger und Lymphocytenleukämie stammen in ihrer überwiegenden Mehrheit aus dem Knochenmark, zu geringeren Theilen wohl auch aus der Milz, den Lymphdrüsen und sonstigen metastatischen Tumoren.



Ergebnisse.

Die Farbenanalyse allein reicht nicht aus, um im Blut cursirende farblose Zellen auf ihre Herkunft hin mit Sicherheit zu bestimmen.

Der grosse Lymphocyt ist die Stammform aller anderen Leukocytenformen, ist die bildungsfähige variable Urzelle, aus der sich alle anderen bilden. Er ist somit die eigentliche und nothwendige Parenchymzelle jeglicher reticulärer Gewebsformation. Kein reticuläres Gewebe ohne (gr.) Lymphocyten, die somit auch im Knochenmark sich finden müssen. In Folge dessen (da Leukämie die Folge von reticulärer Wucherung ist) müssen sich bei jeder Leukämie, auch der myeloiden, Lymphocyten im Blut finden. Eine reine Granulocytenleukämie kommt nicht vor. Die Annahme (Pincus) eines besonderen lymphoiden Gewebes im Knochenmark, ähnlich wie dies bei der Milz mit den Follikeln der Fall ist, ist unbewiesen und unnöthig.

In Anlehnung an Ehrlich-Pincus unterscheiden wir dem Blutbefund nach eine Lymphocytenpseudoleukämie, eine Lymphocytenleukämie und eine gemischtzellige Leukämie.

Für diesen Blutbefund machen wir mit Pincus-Neumann verantwortlich: im ersten Fall eine Wucherung lymphoiden Gewebes diffus in Drüsen oder Milz oder circumscript im Mark; im zweiten Fall eine diffuse Wucherung nicht einer lymphoiden Markquote, sondern des lymphadenoid degenerirten Myeloidgewebes. Im dritten Fall eine diffuse Wucherung des normalen specifischen Myeloidgewebes. Demnach ist jede Pseudoleukämie lymphocythämisch.

Jede Leukämie ist daher myelogen, also unbedingt eine Myelämie. Es giebt keine echt-leukämische lymphatische Lymphämie oder lienale Splenämie. Jede gemischtzellige Leukämie ist stets primär myelogen und beruht, wie der Blutbefund zeigt, auf myeloider Wucherung; nur die Lymphocytenleukämie, die dem Blutbefund nach auf medullärer Lymphocytenwucherung beruht, kann sich secundär an Pseudoleukämie anschliessen, die, wie der Blutbefund zeigt, auch auf lymphoider Wucherung beruht, aber nicht diffus medullärer, sondern nur lymphatischer oder lienaler; myeloide Pseudoleukämie giebt es also nicht. Jede Pseudoleukämie ist dem Wesen nach ausschliesslich eine lymphoide, in Folge dessen dem Blutbefund nach eine lymphocythämische, nach Reiz und Ausbreitung aber eine lymphatische lienale oder circumscript medulläre.

Zum Auftreten einer leukämischen Blutveränderung braucht nicht das gesammte Mark diffus zu hyperplasiren; es genügt, wenn partielle Regionen in diffuse Wucherung gerathen. Es könnten z. B. die Röhrenknochen freibleiben; wenn die Epiphysen nicht in das Fettmark hineinwuchern, wird dieses nicht pyoid; das wuchernde roth-lymphoide Mark bleibt makroskopisch und mikroskopisch normal. Wir hätten dann einen



Fall von gemischtzelliger Leukämie anscheinend ohne Knochenmarks- und sonstigen Befund; bestände daneben ein myeloider Milztumor, so darf man diesen aber doch nicht für die Leukämie verantwortlich machen.

Die Blutveränderung bei Leukämie ist zwar das im Vordergrund stehende Symptom dieses Krankheitsprocesses, aber auch nur ein Symptom; in gewissen Fällen lässt sich aus der Blutveränderung allein oft auch aus der gesammten klinischen Betrachtung keine sichere Diagnose auf Leukämie stellen; diese kann mit Sicherheit nur durch die mikroskopische Knochenmarksuntersuchung gestellt werden. Leukämieähnliche Blutveränderungen können auch durch sonstige Processe vorgetäuscht werden.

Der leukämische Krankheitsprocess ist identisch mit dem pseudoleukämischen; sie sind beide hyperplastisch. Bei der einen Form der Lymphocytenleukämie besteht diffuse lymphadenoide Myelorrahosis, bei der anderen aber diffuse Myeloidwucherung. Die für Leukämie charakteristische Blutveränderung ist aber nur ein Symptom dafür, dass hier, im Gegensatz zur Pseudoleukämie, das Knochenmark streckenweise diffus von dem Krankheitsprocess ergriffen ist. Der leukämische Blutbefund ist deshalb das Spiegelbild des jeweiligen hyperplastischen resp. metaplastisch-hyperplastischen Knochenmarkbefundes.

Die beiden bisher bekannten Krankheitsformen beruhen entweder auf myeloider Hyperplasie, dann entsteht gemischtzellige Leukämie, bei der Lymphocyten, mononucleäre Leukocyten und Granulocyten ins Blut übertreten, — oder es besteht Hyperplasie lymphoiden Gewebes, dann resultirt Pseudolymphocythämie, wenn sie in Lymphfollikeln der Drüsen, Milz und circumscript auch im Mark statthat; es resultirt Lymphocytenleukämie, wenn sie diffus gewisse Knochenmarkregionen ergriffen hat. Pseudoleukämie ist also eine hyperplastische Erkrankung der Blutbildungsorgane schlechthin, Leukämie eine solche nur des Knochenmarks.

Dem Wesen nach sind Pseudoleukämie und Lymphocythämie somit identische und zusammengehörige Krankheitsbegriffe, die beide auf lymphoider Wucherung beruhen und entsprechend dem Wesen nach gleichen Blutbefund, nämlich lymphocythämischen aufweisen. Dagegen sind sie dem Sitz nach verschieden und entsprechend ist ihr Blutbefund quantitativ verschieden.

Lymphocytenleukämie und gemischtzellige Leukämie sind dagegen beides diffuse hyperplastische Knochenmarksprocesse, also rein äusserlich dem Sitz nach verwandt; daher bei beiden auch gleichmässig die enorme Leukocytenzahl im Blut. Wie die Qualität des Blutbefundes aber zeigt, handelt es sich im ersten Fall um Wucherung lymphoiden, im anderen um solche myeloiden Gewebes.

Das Auftreten einer echten starken leukämischen Blutveränderung



ist ein rein zufälliges, unwesentliches und nebensächliches Symptom, abhängig von dem jeweiligen Sitz des hyperplastischen Processes im Mark. Obligatorisch ist dieser Sitz nur für das Zustandekommen dieser blass symphomatischen leukämischen Blutbeschaffenheit. Das Wesen des hyperplastischen Processes aber wird bestimmt durch die Art der hyperplasirenden Gewebe, für die das Zustandekommen einer Leukämie kein nothwendiges Ingredienz ist.

Aus den absoluten quantitativen Zahlenverhältnissen lässt sich somit in ausgesprochen typischen Fällen ein Schluss auf den zufälligen Sitz des Processes in den Organen ziehen, aus der Qualität des Blutbefundes auf das Wesen dieses hyperplastischen Processes, will sagen auf die Art des hyperplasirenden Gewebes. Aus den relativen Zahlenverhältnissen der Blutzellen untereinander aber ein Schluss auf die . feinere Elementarzusammensetzung der hyperplasirenden Gewebe.

Wir unterscheiden neben diesen beiden typischen Formen der Lymphocytenleukämie und der gemischtzelligen Leukämie noch atypische Zwischenformen, bei denen im Knochenmark und Blut ausser Lymphocyten in grösserer Zahl mononucleäre Leukocyten, aber nicht alle drei Gruppen von Granulocyten auftreten.

Nur die lymphoide und die atypische splenoide Lymphocytenleukämie kann sich, wenn sie nicht selbst primär myelogen auftritt, an lymphatische, lienale und selbst primär myelogene Pseudoleukämie anschliessen. Die anderen typischen und atypischen Formen der gemischtzelligen Leukämie sind stets primär myelogen.

Bei der Lymphocytenleukämie tritt wucherndes, lymphadenoid oder splenoid verändertes Mark in das Blut über, bei der typischen gemischtzelligen Leukämie normal zusammengesetztes Mark; bei den atypischen gemischtzelligen Zwischenformen wuchert ausser Lymphocyten nur auch die eine oder andere Art von Myelocyten.

Von der lymphatischen resp. lienalen Pseudoleukämie zu unterscheiden ist die Anaemia lymphatica resp. lienalis. Bei den ersteren Formen bestehen nur Drüsen- oder Milzschwellungen, bei den letzteren gleichzeitig noch anämisirende lymphoide oder splenoide „Myelome". Diese Myelome im Knochenmark verursachen, wenn sie allein vorkommen, das Krankheitsbild der Anaemia myelophthisica [myelogene Pseudoleukämie].

In Verbindung mit lymphatischer oder lienaler Pseudoleukämie bilden sie ein Zwischenglied in der Entwickelung dieser Krankheiten zu lymphoider Leukämie (Lymphocytenleukämie, lymphoider Myelämie, diffuser myelogener Lymphoidwucherung).

Beim Uebergang von anscheinend perniciöser Anämie zu Lymphocytenleukämie handelt es sich um Uebergang solcher multipler Knochenmarkslymphome in lymphadenoide Markwucherung.

Die Anaemia splenica unterscheidet sich klinisch von der lienalen

Pseudoleukämie durch grössere Anämie, secundäre Leukocytose und Myelocytose neben relativer Lymphocythämie, die beiden gemeinsam ist.

Das pathogenetische Verhältniss der beiden Hauptformen von Leukämie zur Pseudoleukämie und zu den secundären Tumorbildungen ist alles in allem Folgendes:

A. Lymphocytenleukämie[1]):

a) primär myelogene Pseudoleukämie (Myelome) → Lymphadenoide Markveränderung → Lymphocytenleukämie → { Milztumor / Drüsentumoren;

b) primär < lymphat. / lienale } Pseudoleukämie → Anämia lymphatica[2]) / Anämia splenica → lymphadenoide oder splenoide Markveränderung → Lymphocytenleukämie.

B. Gemischtzellige Leukämie:

primär myeloide Knochenmarkshyperplasie → gemischtzellige Myelämie [→ Milztumor / → Drüsentumoren.

Die secundären Metastasen sind keine Retentionstumoren, sondern beruhen auf activer Metaplasie.

Die Hypothese Pincus von einer besonderen lymphoiden Gewebsformation im Knochenmark, deren alleinige Wucherung bei Lymphocytenleukämie ohne Drüsen- und Milzschwellung die Lymphocyten liefern soll, ist fallen zu lassen. Bei jeder Lymphocytenleukämie gerathen die dem Myeloidgewebe eigenthümlichen Lymphzellen in Proliferation, wodurch erst das Myeloidgewebe lymphadenoid degenerirt und als Myeloidgewebe schwindet. Das angeblich „normale" Knochenmark bei jenen 3 Fällen gewöhnlicher Lymphocytenleukämie mit Drüsenschwellung dürfte vielleicht doch nur scheinbar normal gewesen sein.

Auch der Milz kommt hinsichtlich der activen Betheiligung an der Blutbildung eine gewisse Rolle zu insofern, als sie ebenfalls Lymphocyten und ungekörnte mononucleäre Leukocyten producirt.

1) Die Lymphocytenleukämie kann selbstredend, ohne sich an Pseudoleukämie anzuschliessen, primär myelogen sein und sich dann als diffuse lymphadenoide oder splenoide Markhyperplasie geltend machen; oft bestehen in solchen Fällen nicht einmal secundäre Milz- oder Drüsentumoren (Hirschlaff, Walz, Pappenheim).

2) Entsprechend können auch die Myelome primär myelogen sein, ohne sich an lymphatisch-lienale Pseudoleukämie anzuschliessen.



Zusatz.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit ist inzwischen in dieser Zeitschrift ein Aufsatz von Alfred Wolff[1]) erschienen, der im Grossen und Ganzen einen gleichen Gedankengang verfolgt, indessen doch zu abweichenden Resultaten kommt. In drei Punkten bestehen Differenzen zwischen uns, einmal in der Auffassung der sogenannten Pseudolymphocyten, zweitens in der Deutung der Lymphocyten in Exsudaten und drittens in der Lehre von der sogen. Lymphoidzelle.

Die ersteren zwei Fragen sind für das in Rede stehende Thema von untergeordneter Bedeutung; sie sollen gelegentlich ein anderes Mal erledigt werden. Dagegen ist die Einführung der „Lymphoidzelle“ von principieller Wichtigkeit und erheischt sogleich eingehendste Traktirung.

Während ich Michaelis und Wolff früher dahin verstanden hatte, dass sie die grossen Lymphocyten des Knochenmarks im Gegensatz zu den reifen Lymphkörperchen der Lymphdrüsen (und Milz) als Lymphoidzellen bezeichneten, aus denen sich die Erythroblasten und Myelocyten bilden sollen (Naegeli's Myeloblasten, Troje's ungekörnte Markzellen), geht jetzt aus der citirten Arbeit von Wolff hervor, dass die Lymphoidzelle auch in Lymphdrüsen und Milz vorkommt, dort aber die Vorstufe sowohl der grossen wie der kleinen Lymphocyten sein soll. In Lymphdrüse, Milz und dem lymphoiden Knochenmark (Pincus[2]) wird die Lymphoidzelle zum fertigen Lymphocyten, im myeloiden Knochenmark zum Megaloblasten und Myelocyten. Myelocyten und Lymphocyten sind also für Wolff coordinirte Begriffe, gleichmässig differenzirte reife Zellen, die von der Lymphoidzelle abhängig sind, während ich Lymphoidzelle und (grosse) Lymphocyten identificire, somit nur die Myelocyten als subordinirte, höher differencirte Zellen auffassen.

In Uebereinstimmung damit behauptet im Gegensatz zu der oben citirten Arbeit von Michaelis und Wolff (Ueber Granula in Lymphocyten) Wolff, wenn ich ihn richtig auslege, jetzt weiter, dass die gr. Lymphocyten von den Lymphoidzellen auch morphologisch-tinctoriell verschieden seien, indem bei ersteren der schmale Plasmasaum stark basophil, bei letzteren schwach basophil und körnchenfrei sei; er äussert sich nicht genau, ob die Azurkörnchen auch in stark basophilen „Lymphocyten“ ebenso wie in den von mir diesen zugeordneten mononucleären Leukocyten sich finden.

Demgegenüber kann auch ich auf Grund meiner Färbungen mit panoptischem Azurtriacid versichern, dass allerdings nicht alle basophilen schmalrandigen Zellen sich färberisch gleich verhalten; dass zwischen stark basophilen und schwach basophilen ein Unterschied ist. Es sind aber nicht die schwach basophilen körnchenfrei, sondern umgekehrt die stark basophilen, und fast alle schwach basophilen

1) A. Wolff, Ueber die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie. Zeitschr. f. kl. Med. 45, H. 5. u. 6. Vergleiche auch Engel, Leitfaden der klinischen Untersuchung der Blutes. II. Aufl. 1902. S. 57ff.

2) Wir nehmen an, dass schon im Myeloidgewebe Lymphocyten vorhanden sind, was Pincus leugnet, weshalb er, um die Ehrlich'sche Trennung zu retten, zur Hypothese eines besonderen lymphoiden Markgewebes greift, dem allein Lymphocyten zukommen sollten, während sie im Myeloidgewebe, wo nur Myelocyten vorkämen, fehlen sollen. Durch das Vorkommen der gleichen Lymphoidzellen in lymphoidem und myeloidem Mark nach Wolff wird aber diese strenge Scheidung doch wieder illusorisch. Auch sonst ist sie aus theoretischen und praktischen Gründen fallen zu lassen, besonders wenn diese „Lymphoidzellen“ gar nicht Vorstufen, sondern wegen ihrer Azurkörnung weitere Entwicklungsformen sind, die beiden Gewebsformationen gemein wären.



führen, wie ich auf das Entschiedenste betonen muss, deutliche azurophile Körnelung. Die gleiche Körnung führen aber auch die grossen mononucleären Leukocyten. Wir haben also keine Lymphoidzelle, aus der sich einerseits stark basophile Lymphocyten, andererseits azurophil-basophil-neutrophil-eosinophil-amphophil gekörnte Leukocyten und Myelocyten (Granulocyten) ableiten, sondern es gehören die mononucleären Leukocyten mit breitem Rand zusammen mit den schwach basophilen, schmalrandigen, azurophil gekörnten Zellen in Eine Gruppe, die sich von den stark basophilen Lymphocyten in derselben Weise ableitet, wie die Gruppen sonstiger Granulocyten. Man kann diese Gruppe als lymphoide Leukocyten zusammenfassen und zu den sonstigen Leukocyten und Granulocyten rechnen (s. o. Zusatz zu meinem Leukocytenschema).

Wie bei allen anderen Gruppen hätten wir denn auch hier eine jugendliche Zelle mit rundem Kern und schmalem Rand (azurophiler grosser Pseudolymphocyt), repräsentirt durch Wolff's Lymphoidzelle, und daneben ältere Zellen mit breiterem Rand und kleinerem excentrischen resp. gebuchteten Kern, repräsentirt durch Ehrlich's mononucleäre Leukocyten und „Uebergangszellen".

Ich anerkenne somit durchaus das Vorhandensein schwach basophiler schmalleibiger Zellen, sehe mich aber genöthigt, sie anders zu deuten als Wolff. Ich sehe in ihnen nicht Vorstufen grosser Lymphocyten, sondern Weiterentwickelungsformen; sie sind das erste Zwischenstadium auf dem Wege zum uninucleären Leukocyten.

Die Urform ist und bleibt der schmalrandige stark basophile Lymphocyt. Aus ihm wird durch Einlagerung von Hb ein polychromatischer junger Megaloblast; durch Einlagerung neuen, schwach basophilen Cytoplasmas zwischen das vorhandene Paraplasma wird zuerst der Saum ein Weniges breiter, erscheint im Ganzen aber schwächer färbbar. Es wird eine paratinctorielle Materie durch intercalare Intussusception aufgenommen; die ursprünglich vorhandenen Paraplasmabrocken (Granoplasma Unna, Krümelplasma Marschalko) die die netzförmigen Leibesstückchen der Lymphocyten bedingen, werden dadurch auseinander gedrängt, auf weiteren Raum vertheilt; erscheinen also tinctoriell verdünnt. Die Abnahme der Basophilie ist also nur scheinbar. Mit der Alterung bleibt der Granoplasmagehalt der gleiche, ja nimmt sogar eher zu, aber relativ weniger als das schwach basophile intergranuläre „Spongioplasma". Meist zugleich mit dieser Alterung[1]) treten dann nun noch azurophile Körnchen auf[2]).

Wir hätten also nicht mehr das Wolff'sche Schema

gr. Leukocyt ← Gr. Lymphocyt → Lymphoidzelle → Gr. Pseudolymphocyt, → Myelocyt

auch nicht das Schema:

Gr. Lymphocyt → Lymphoidzelle Wolff's → Myelocyt
→ gr. m. Leukocyt

sondern das Schema:

Gr. Lymphocyt → Lymphoidzelle → gr. m. Leukocyt → Uebergangszelle
→ Myelocyt mit grossem runden Kern → Myelocyt mit excentr. kleinem Kern → Myelocyt mit gebuchtetem Kern.

1) Die wenigen schmalrandigen Lymphoidzellen ohne Körnchen wären denn als erste Etappen auf dem Wege vom Lymphocyten zum azurophilen grossen Pseudolymphocyten zu deuten.

2) Wenn eine angeblich indifferente und körnchenfreie „Lymphoidzelle" sich durch Körnung differenzirt, so ist sie genau genommen keine „Lymphoidzelle" mehr, und Wolff dürfte füglich nicht auch von „gekörnten" Lymphoidzellen reden.

Noch ein weiterer Punkt scheint mir für die von mir vertretene Auffassung zu sprechen.

Wolff nämlich kennt und bildet ab auch kleine Lymphoidzellen (Tafel IV, Fig. I, 9, Fig. II, sub 4). Es sind dies Gebilde, die man in jedem normalen Blut finden kann, Fortentwickelungsstadien kleiner Lymphocyten, die man, wenn man will per analogiam, als kleine mononucleäre Leukocyten bezeichnen könnte.

Wenn diese Gebilde ebenfalls Lymphoidzellen sein sollen, in welchem Verhältniss stehen sie denn zu den grossen Lymphoidzellen?

Wenn eine Lymphoidzelle sich zu fertigem Lymphocyt umgestalten soll, so muss man also füglich wohl annehmen, dass aus kleinen Lymphoidzellen kleine Lymphocyten hervorgehen? Andererseits leitet aber Wolff selbst sehr richtig in Uebereinstimmung mit mir kleine Lymphocyten aus den grossen ab. Also kommen wir so nicht weiter und müssen die kleinen Lymphoidzellen ebenso als Fortentwickelungsstadien kleiner Lymphocyten auffassen wie die grossen als solche grosser Lymphocyten (s. Schema). Q. e. d.

[Ueber diese „gekörnten kleinen Lymphoidzellen“[2]) ein anderes Mal mehr gelegentlich der kleinen Pseudolymphocyten.

Hier sei nur erwähnt, dass ich letztere nicht als degenerative Fortentwickelungsproducte polynucleärer Leukocyten, sondern als ihre physiologischen Vorstufen auffasse, und ferner, dass wir mit zwei Zellgrössen nicht gut auskommen.

Im Knochenmark und im leukämischen Blut sind 4 oder mindestens 3 Grössen zu unterscheiden:

	a	b	c	d
I.	Gigantoblasten	Megaloblasten	Normoblasten	Mikroblasten
II.	Riesenlymphocyten	Grosse Lymphocyten	Mittl. Lymphocyten	Kleine Lymphocyten
III.[1])	Lymphoide Markzellen (Troje-Müller)	Grosse mononucleäre Leukocyten	Myeloblasten (Naegeli)	Kleine mononucleäre Leukocyten
IV.	Riesen-Markzellen	Myelocyten	Kl. einkerige gekörnte Zellen des Marks	Pseudolymphocyten[2])

Ich bin der Ansicht, dass IV d, jedenfalls aber IV c, eine Zellart, deren Vorhandensein auch von Schur und Loewy bestätigt ist, die directe Vorstufe der polynucleären Leukocyten ist.

Aus II a entwickeln sich die Troje'schen Markzellen, aus II b die grossen mononucleären Leukocyten, aus II c die Naegeli'schen, fälschlich sog. Myeloblasten (denn IV c entsteht nicht heteroplastisch aus III c, sondern homoplastisch durch Theilung aus IV b), aus II d die kleinen mononucleären Leukocyten und Rieder'schen Lymphocyten.]

Für die grössere Richtigkeit meiner Anschauung spricht noch ganz besonders die Thatsache, dass man überall dort, wo grosse m. Leukocyten vorkommen, also auch im normalen Blute, auch den Typus der „Lymphoidzellen“ findet, während grosse Lymphocyten mit stark basophilem, ganz schmalem Saum fehlen. Wären diese Lymphoidzellen wirklich die unreifen Vorstufen, Lymphocyten aber höhere Entwicklungsproducte, so wäre dieses Verhalten ganz unerklärbar. Man muss die Thatsachen also umdeuten und die Theorie a posteriori abstrahiren.

Nachdem wir uns so der Bewerthung der „Lymphoidzelle“ in den Prämissen

1) Sämmtlich mit azurophiler Körnung, also lymphoide Leukocyten.

2) Zwerggranulocyten.



entgegengestellt haben, können wir diesem Zelltyp auch die ihm von Wolff in der Consequenz zugewiesene Rolle bei der Leukämie nicht zu erkennen.

Eine Lymphoidzellenleukämie müsste streng logisch eine solche sein, bei der nicht Lymphocyten und echte Granulocyten, sondern nur lymphoide Leukocyten auftreten. Gäbe es solche Fälle, so würde ich sie bereitwillig anerkennen. Sie existirt aber ebensowenig wie die reine Granulocytenleukämie, auch giebt es keine reticuläre Gewebsformation, die nur diese Zellen führt.

Wie die breitrandigen mononucleären Leukocyten kommen auch die schmalrandigen lymphoiden Zellen überall stets mit Lymphocyten zusammen vor, aus denen sie sich ja bilden. Auch ohne Azurfärbung kannte man und unterschied man früher von den Lymphocyten die mononucleären Leukocyten. Dass unter diesen auch besonders schmalrandige Formen vorkommen, ändert an den Thatsachen nichts, nämlich daran, dass eine reine Lymphoidzellenleukämie nicht existirt. Wie sich nämlich bei der sog. myeloiden Leukämie stets lymphoide Zellen als constante Begleiter neben den echten Granulocyten finden, eine reine Granulocytenleukämie also nicht vorkommt, so finden sich auch bei Myelocyten-freien Leukämieen meist Lymphocyten und lymphoide azurophile Zellen nebeneinander. Umgekehrt kann man lymphoide Leukocyten ebenso wie die zu ihnen gehörigen Lymphocyten nicht nur bei allen gemischtzelligen Leukämieen finden, sondern sie finden sich auch meistens als Begleiter der Lymphocytenleukämie, entsprechend der Thatsache dass sich in jedem reticulären Gewebe, also auch im Lymphoidgewebe, ausser Lymphocyten auch die nächsten Entwickelungsformen dieser, d. h. Lymphoidzellen (mononucleäre Leukocyten) finden. Die lymphoiden Leukocyten stehen also trotz der azurophilen Körnung den Lymphocyten näher als den Granulocyten. Das Vorkommen von „Lymphoidzellen“ ist also bei Leukämie gar nichts Besonderes, ebensowenig wie ihr Vorkommen im normalen Blut. Eher ist ihr Fehlen etwas Besonderes. Bei hochgradiger Wucherung und Proliferation lymphoiden Gewebes kann es nämlich vorkommen, dass die Lymphocyten nicht mehr zu lymphoiden Leukocyten ausreifen, sondern auf ihre niedere Stufe beharren. Als Folge dieses Processes im Knochenmark würde dann eine reine Lymphocytenleukämie resultiren. Prävaliren umgekehrt aber die Lymphoidzellen, dann hätten wir eine scheinbare, (nicht reine), „Lymphoidzellenleukämie“; sie aber ist nichts weiter, als der von uns sogenannte Typ der „splenoiden Myelämie“.

Es giebt also keine reine Lymphoidzellenleukämie, sondern entweder finden sie sich zusammen mit Lymphocyten bei der Lymphocytenleukämie oder zusammen mit Lymphocyten und Granulocyten bei der andern Form der Leukämie. Da es nun zwar eine reine Lymphocytenleukämie aber keine Granulocytenleukämie giebt, so ist diesen beiden Wolff'schen „Zwischenformen“ von lymphoider und myeloider Leukämie mit Lymphoidzellen auch nichts Besonderes gemeinsam; auch sie sind nämlich ebensowenig wie die nicht existirende reine Lymphoidzellenleukämie „Zwischenformen“: kommen doch die meisten Fälle aller Formen von Leukämieen mit solchen Lymphoidzellen vergesellschaftet vor. Solches ist nur ganz natürlich, da diese Gebilde ja bloss fortentwickelte Lymphocyten sind, und somit sowohl im lymphoiden wie myeloiden Gewebe vorkommen, ebenso wie ihre Stammform, die Lymphocyten selbst. Nach dieser unserer Deutung bieten auch in cytogenealogischer Hinsicht die Lymphoidzellen nichts Besonderes und sind aus ihrem Vorkommen bei Leukämieen, was mit als constant gelten kann, keine besonderen Schlüsse zu ziehen. Es ist nichts Besonderes, wenn sie zu einer lymphoiden oder myeloiden Leukämie „hinzutreten“, sondern es ist das Natürliche, dass sie im Verein mit Lymphocyten sowohl bei der lymphoiden wie myeloiden Leukämie auftreten. Kein reticuläres Gewebe ohne Lymphocyten und ohne lymphoide Leukocyten.

Wäre Wolff's Deutung, dass die Lymphoidzelle Vorstufe der Lymphocyten so

gut wie der Myelocyten sei, richtig und bestände die Hypothese Pincus zu Recht, dass Lymphocyten allenfalls nur im lymphoiden Mark, nicht aber im eigentlichen myeloiden Gewebe gebildet würden, dann müsste eine myeloide Leukämie existiren, bei der neben Granulocyten nur Lymphoidzellen vorhanden sind; aber auch solche existirt ebensowenig wie eine reine Granulocytenleukämie; stets finden sich, wie ich nach theilweiser Umfärbung meiner alten Präparate versichern kann, daneben auch echte Lymphocyten. Ein solches Verhalten wäre mit Pincus und Engel nur zu verstehen, wenn bei dieser Leukämie nicht nur myeloides, sondern auch lymphatisches Gewebe gewuchert wäre; aber selbst hierfür fehlt jeder Anhalt; stets findet man nämlich bei gemischtzelliger Leukämie die Milztumoren und eventuellen Drüsentumoren nicht in einfacher lymphoider Hyperplasie, sondern in myeloider Metaplasie, so dass die ganze Hypothese von Pincus überhaupt zu beanstanden ist und die lymphadenoide Metaplasis des Knochenmarks bei Lymphocytenleukämie nicht als auf Wucherung präformirten Lymphoidgewebes, sondern auf neoplastischer Degeneration des Myeloidgewebes beruhend zu deuten ist.

Wie im gewöhnlichen Lymphoidgewebe lymphoide Leukocyten stets viele Lymphocyten sich finden, im splenoiden Gewebe sogar in grosser Zahl, so bilden sie auch den Stamm der Parenchymzellen des Myeloidgewebes, bloss dass hier noch Myelocyten hinzutreten.

Eine reine Lymphoidzellenleukämie und eine reine Granulocytenleukämie giebt es entsprechend auch nicht, sondern bloss folgende Formen von Leukämieen.

1a) reine Lymphocytenleukämie, 1b) Lymphocytenleukämie mit einigen lymphoiden Leukocyten, 1c) Lymphocytenleukämie mit viel lymphoiden Leukocyten (splenoider Typ).

2. Die verschiedenen atypischen und typischen Formen gemischtzelliger Leukämieen, bei denen zu den constanten Lymphocyten und lymphoiden Leukocyten noch einzelne oder alle Gruppen von Myelocyten hinzutreten.

Also keine Leukämie ohne Lymphocyten und den dazu gehörigen lymphoiden Leukocyten.

Nach alledem scheint uns durch die Einführung des Begriffs der Lymphoidzelle für die Lehre der Leukämie nichts Wesentliches gewonnen; der Typ einer Lymphoidzellen-Leukämie ist aber vollends wieder aufzugeben. Es giebt allerdings leukämische Zwischenformen, die aber mit der Wolff'schen Lymphoidzellenleukämie nichts zu thun haben.

Ferner ist inzwischen erschienen ein Artikel von Hans Hirschfeld: Ueber myeloide Umwandlung in Milz- und Lymphdrüsen (Berl. klin. Wochenschr. 1902). Auch in diesem Artikel wird absolut nichts Neues gebracht, sondern nur weitere Thatsachen angeführt für das, was ich schon von jeher, in Anlehnung an Frese und Dominici, für die lymphoide Form, aber auch für die myeloide Leukämie ausgeführt und verfochten habe, dass es sich hier nämlich nicht um echte substantielle Metastasen handelt, sondern nur im metastasirende, metaplastische Reize (cf. u. A. Virchow's Archiv. 166. 1901. S. 476—479).

Ich habe seinerzeit auf die metaplastische Natur der sog. Metastasen bei myeloider Leukämie aus Analogieen seitens der Beobachtung von Frese sowie der Metastasen bei lymphoider Leukämie und Pseudoleukämie geschlossen, bei denen die Lymphocyten nicht aus dem Blut stammen können, sondern neugebildet sein müssen.

Auch Wolff theilt diese Anschauung von den myeloiden Metastasen auf Grund der Ausführungen von Walz. Nun möchte ich an ihn umgekehrt die Frage richten, ob er trotzdem noch den von ihm vertheidigten Standpunkt aufrecht erhält, dass die Lymphocyten in den pseudoleukämischen lymphoiden Metastasen emigrirt sind, oder ob er jetzt meiner Anschauung folgt, dass sie neugebildete histiogene Lymphocyten sind.



X.

Aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich.)

Ueber Anticomplemente und Antiamboceptoren normaler Sera und pathologischer Exsudate.

Von

H. T. Marshall, M. D., Fellow of the Rockefeller Institute for medical Research.

und

Dr. **J. Morgenroth,** Mitglied des Instituts.

Unsere Kenntniss der Antikörper, welche im Serum normaler, in keiner Weise vorbehandelter Thiere vorkommen, hat in den letzten Jahren stetig an Ausdehnung gewonnen. Als zuerst Wassermann im Serum normaler Menschen nicht unbeträchtliche Mengen von Diphtherieantitoxin nachwies, glaubte man diese merkwürdige Thatsache auf das Ueberstehen einer latent gebliebenen leichten Diphtherieinfection am einfachsten zurückführen zu dürfen, eine Erklärung, die aber schon gegenüber dem von Meade Bolton, Cobbett u. a. nachgewiesenen Vorkommen des Diphtherieantitoxins im Serum von Pferden, bei denen Diphtherieerkrankungen fast nie vorkommen, vollkommen versagte. Ein allgemeineres theoretisches Interesse an den normal vorkommenden Antikörpern und ein ausgedehntes Studium derselben wurde erst hervorgerufen, als zu gleicher Zeit Ehrlich's Seitenkettentheorie die normal vorkommenden Antitoxine als physiologische Analoga der immunisatorisch erzeugten Antikörper einem grossen erklärenden Princip als wichtiges Glied einordnete und die Einführung des Reagensglasversuches in die Methodik der Immunitätslehre durch Ehrlich die Erforschung derartiger Antikörper ganz erheblich erleichterte. Die mannigfachen Antikörper des normalen Serums, wie sie die Seitenkettentheorie erwarten liess, wurden beobachtet und zwar in Fällen, in denen eine latente Immunisirung, wie etwa bei dem Vorkommen des Diphtherieantitoxins beim gesunden Menschen, ganz und gar ausgeschlossen war. Wir nennen hier als den extremsten und bezeichnendsten Fall die Beobachtung v. Dungern's[1], dass das Serum des Kaninchens einen stark wirkenden Antikörper gegen das haemolytisch und spermotoxisch wirkende Gift einer Seesternart (Asterias glacialis)

1) v. Dungern, Zeitschr. f. allgem. Physiologie. Bd. I. H. 1.



enthält. Von anderen Befunden dieser Art seien angeführt das Antitetanolysin des normalen Pferdeserums (Ehrlich[1]), das Antistaphylolysin des menschlichen und anderer Sera [M. Neisser und Wechsberg[2])], das Anticrotin des Schafserums und des Anticirin des Hundeserums [Kobert[3])].

Von principieller Wichtigkeit für die Auffassung dieser Schutzstoffe als specifische Antitoxine waren die Untersuchungen von M. Neisser[4]), welcher zeigte, dass die antihaemolytischen Substanzen eines und desselben Serums unter einander verschieden sind, dass also auch hier jene ausserordentliche Mannigfaltigkeit vorliegt, in die sich bei genauerem Studium die anscheinend einfachen haemolytischen, bakteriolytischen, agglutinirenden Substanzen des Serums aufgelöst haben. Der pluralistischen Auffassung von Neisser schlossen sich auch Kraus und Clairmont[5]) an, welche die hemmende Wirkung des Pferdeserums auf verschiedene haemolytische Gifte bakteriellen Ursprungs gefunden und ursprünglich auf Grund nur qualitativer Versuche im unitarischen Sinne gedeutet hatten. Erwähnt seien als hierher gehörig noch die Antienzyme normaler Sera, so das Antilab des Pferdeserums (Hammarsten, Morgenroth), die Anticynarase des Pferdeserums (Morgenroth), das Antitrypsin des Kaninchen-, Meerschweinchen- und Rinderserums (Landsteiner). Wir dürfen auf Grund der Theorie und der bis jetzt bekannten Thatsachen mit Sicherheit erwarten, derartigen Antikörpern im Serum noch in grosser Zahl und Mannigfaltigkeit zu begegnen.

Eine besonders wichtige Aufgabe muss es sicherlich sein, eine möglichst vollkommene Uebersicht über die im Blute des Menschen vorhandenen Antikörper aller Art zu erhalten, da die Aussicht besteht, bei Krankheiten qualitative und quantitave Veränderungen festzustellen, die der Diagnostik, vielleicht auch der Therapie zu Gute kommen. Die Zahl der Combinationen, auf die sich derartige Untersuchungen erstrecken können, ist natürlich eine ausserordentlich grosse und wir konnten hier nur einige Hauptgruppen herausgreifen, die in Hinsicht auf Beschaffung des Materials und die Möglichkeit übersichtlicher quantitativer Bestimmung für uns günstig lagen. Den grössten Werth haben wir auf die Methodik der Versuche gelegt, um für die Ausdehnung solcher Untersuchungen im Dienste der Klinik verwerthbare Beispiele vorzuführen. Vor allem war es uns darum zu thun, den Antheil der Einzelfactoren an den beobachteten antihämolytischen Wirkungen möglichst exact festzustellen, d. h. zu entscheiden, in wie weit Anticomplemente resp. Antiamboceptoren in Betracht kämen.

1) Ehrlich, Gesellsch. der Charité-Aerzte. Berl. kl. Wchschr. 1898. No. 12.
2) M. Neisser und Wechsberg, Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 36. 1901.
3) Kobert, Sitzung d. naturwissenschaftl. Gesellsch. zu Rostock. 25. Mai 1900.
4) M. Neisser, Deutsche medicin. Wochenschr. 1900. No. 49.
5) Kraus und Clairmont, Wiener klin. Wochenschr. 1900 und 1901.



Eine Anzahl Beobachtungen über physiologisch vorkommende Antikörper, welche gegen Haemolysine und Bakteriolysine normaler Sera wirksam sind, liegen bereits vor. So fand Paul Müller[1]), dass normales, inactivirtes Meerschweinchenserum die Blutkörperchen des Meerschweinchens gegen die Haemolyse durch Kaninchenserum schützt. Müller stellte weiterhin fest, dass eine Anzahl verschiedener normaler Sera die Haemolyse von Kaninchenblut durch Entenserum verhindert und erkannte dieses Verhalten als eine Anticomplementwirkung. Das gelegentliche Vorkommen von Antiamboceptoren im Ziegenserum stellten durch eine geeignete Versuchsanordnung zuerst Ehrlich und Morgenroth[2]) fest; an Meerschweinchenserum machte P. Müller dieselbe Beobachtung. Gewisse bactericide Wirkungen eines Complements des Kaninchenserums werden, wie M. Neisser und Wechsberg[3]) fanden, durch ein Anticomplement des normalen Ziegenserums aufgehoben.

Von besonderem Interesse ist die erste Beobachtung dieser Art, die an menschlichem Serum von E. Neisser und Döring[4]) gemacht wurde. Das inactive Serum eines an chronischer Nephritis Leidenden, der wegen drohender Urämie zur Ader gelassen wurde, hemmte die Haemolyse von Kaninchenblut durch das nämliche active Serum, eine Wirkung, die auf dem Vorhandensein eines Anticomplements beruht. Serum zweier anderer an chronischer Nephritis erkrankter Patienten und Serum normaler Menschen zeigte diese Eigenschaft nicht. Laqueur[5]) fand dann das nämliche Verhalten in zwei Fällen von Uraemie, während Camus und Pagniez[6]) dasselbe auch an normalem menschlichem Serum beobachteten.

Eine neuere Arbeit von Besredka[7]) über natürliche Antihaemolysine wird bezüglich ihrer Methodik, ihrer thatsächlichen Ergebnisse und theoretischen Folgerungen noch besonders besprochen werden müssen, da ihre Resultate zu den unsrigen vielfach in striktem Widerspruch stehen.

Endlich haben wir selbst[8]) ein Partialanticomplement einer menschlichen Ascitesflüssigkeit zur Differenzirung zweier Complemente des Meerschweinchenserums benutzt.

Für die äusserst entgegenkommende Unterstützung mit reichlichem Material, die uns Herr Sanitätsrath Dr. Vömel, dirigender Arzt der städtischen Entbindungsanstalt in Frankfurt a. M., zu Theil werden liess, sind wir ihm zu grossem Dank verpflichtet.

---

1) P. Müller, Centralbl. f. Bakteriol. 1901.
2) Ehrlich u. Morgenroth, Berliner klin. Wochenschr. 1901. No. 21 u. 22.
3) M. Neisser u. Wechsberg, Münchener med. Wochenschr. 1901. No. 18.
4) E. Neisser u. Döring, Berliner klin. Wochenschr. 1901. No. 22.
5) Laqueur, Deutsche medicin. Wochenschriff. 1901.
6) Camus et Pagniez, Soc. de Biol. 6. Juli 1901.
7) Besredka, Les Antihémolysines naturelles. Ann. de l'Institut Pasteur. 1901.
8) Marshall u. Morgenroth, Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 31. 1902. No. 12.



A. Antihämolysine normaler Sera.

I. Schutz **menschlicher** Blutkörperchen durch Serum.

Die Versuche wurden nach den von Ehrlich und Morgenroth aufgestellten Normen vorgenommen, welche leicht die Feststellung ermöglichen, ob das schützende Serum als Antiimmunkörper wirkt, oder ob es die Complementfunction beeinflusst.

Die Basis aller derartigen Versuche bildet natürlich eine genaue Werthbestimmung von Immunkörper und Complement. Dieselbe wurde regelmässig so ausgeführt, dass zunächst der Immunkörper bei Gegenwart einer genügenden Complementmenge bestimmt wurde und dann ein bekanntes Multiplum das 1, 1,5—2fache der in diesem Fall zur completen Lösung ausreichenden Immunkörpermenge der Complementbestimmung und den Antikörperversuchen zu Grunde gelegt wurde. Es wurden stets zwei Antikörperversuche parallel ausgeführt. In dem einen wurde Amboceptor, Complement und das Serum, dessen Schutzkraft festgestellt werden sollte, gemischt und nach halbstündigem Verbleib bei Zimmertemperatur (ca. 20°) das Blut[1]) zugesetzt, in dem anderen Falle wurden zuerst Blut und Amboceptor gemischt, nach einer Stunde bei Zimmertemperatur centrifugirt, die Blutkörperchen durch Waschen mit Kochsalzlösung von Serum befreit und dann zu den mit Amboceptor beladenen Blutkörperchen von neuem Kochsalzlösung und Complement zugefügt.

Die erstere Versuchsanordnung giebt zunächst natürlich nur ein Bild der antihämolytischen Wirkung des untersuchten Serums im Allgemeinen, liefert durch die genaue Aequilibrirung der angewandten Amboceptor- und Complementmengen eine möglichst deutliche quantitative Darstellung derselben und vermeidet dadurch vor allem, dass geringgradige hemmende Wirkungen der Beobachtung entgehen. Die zweite Versuchsanordnung liefert eine reine Uebersicht der Antiamboceptorwirkung des Serums, da im Versuch das Complement ungeschwächt zur Wirkung kommt, vom Amboceptor jedoch nur diejenige Quote, die ein etwa vorhandener Antiamboceptor unbeeinflusst lässt. In unseren Fällen, in denen die Antiamboceptorwirkung stets geringer ist, als die antihämolytische Wirkung überhaupt, lässt die erste Versuchsreihe dann direct die Anticomplementwirkung erkennen. Eine vorhergehende Bindung einer reichlichen Menge des Amboceptors an die Blutkörperchen, wie wir sie bei dem Anticomplementversuche anfänglich anwandten, wurde als unter diesen Umständen überflüssig bald unterlassen.

Das Resultat von Versuchen, die mit vier verschiedenen Sera von Neugeborenen vorgenommen wurden, ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

1) Das Blut wurde für alle Versuche stets zuerst in 0,85proc. Kochsalzlösung zu 5pCt. aufgeschwemmt, dann wurden die Blutkörperchen abcentrifugirt, die Flüssigkeit, um das Serum möglichst zu entfernen, abgegossen, und von Neuem mit Kochsalzlösung die 5proc. Suspension der Blutkörperchen hergestellt.

Zur Verwendung kam stets das Blut menschlicher Neugeborener, zu 5 pCt. in 0,85 pCt. Kochsalzlösung aufgeschwemmt (in allen Versuchen 1 ccm). Die zunächst folgenden Versuche wurden mit dem Immunkörper des inactiven Serums einer Ziege, die mit Injectionen von Menschenblut vorbehandelt war, angestellt, als Complement diente Meerschweinchenserum. Die Sera und Exsudate, deren antihämolytische Wirkung bestimmt wurde, waren stets durch halbstündiges Erwärmen auf 56° inactivirt.

Tabelle I.

Amboceptorenbest. m. constanter Complementmenge	Complementbestimmung, bei Ueberschuss von Amboceptor		Hemmung der Hämolyse durch Menschenserum				
Complet lösende Dosis d. Ambocept. b. Complem.-Ueberschuss	Menge des Amboceptors	Complet lösende Complementmenge	Menge des Amboceptors	Menge des Complements	Menge des Menschenserums	Hämolyse im Mischungsversuch (Anticomplement)	Hämolyse im Bindungsversuch (Antiamboceptor)
0,2	0,3	0,14	0,3	0,15	1,5	—	mässig
			(= $1\frac{1}{2}$	(= etwa	1,2	—	mässig
			lösende	1 mal	1,0	0	fast complet
			Dosen)	lösende	0,75	0	fast complet
				Dosis)	**0,6**	**0**	**complet**
					0,3	Spur	„
					0,15	wenig	„
					0,1	mässig	„
					0	complet	„
0,1	0,2	0,075	0,12	0,1	1,0	0	mässig
			(= $1\frac{1}{5}$	(= $1\frac{1}{3}$	0,75	0	mässig
			lösende	lösende	0,5	0	fast complet
			Dosen)	Dosen)	0,35	0	fast complet
					0,25	0	**complet**
					0,2	0	„
					0,15	**fast 0**	„
					0,1	wenig	„
					0,075	wenig	„
					0,05	mässig	„
					0	complet	„
0,1	0,2	0,1	0,2	0,12	1,0	0	fast complet
			(= 2	(= $1\frac{1}{5}$	0,75	0	—
			lösende	lösende	**0,5**	0	**complet**
			Dosen)	Dosen)	**0,35**	**0**	„
					0,25	wenig	„
					0,15	mässig	„
					0,1	stark	„
					0,075	fast complet	„
					0,05	fast complet	„
					0,035	complet	„
					0	„	„
0,12	0,2	0,075	0,2	0,12	1,5	0	stark
			(= $1\frac{2}{3}$	(= $1\frac{3}{5}$	1,0	0	fast complet
			lösende	lösende	0,75	—	—
			Dosen)	Dosen)	**0,5**	**0**	**complet**
					0,25	wenig	
					0,15	mässig	
					0,1	stark	
					0,05	fast complet	
					0	complet	



Es ergiebt sich aus der Tabelle, dass die antihämolytische Wirkung der untersuchten Menschensera für diesen Fall, wie sie bei dem einfachen Mischungsversuche zu Tage tritt, eine recht bedeutende ist, und dass sich dieselbe bei einer genaueren Analyse als Anticomplementwirkung darstellt. Eine Behinderung der Bindung des Amboceptors, also eine Antiamboceptorwirkung üben die Menschensera allerdings gleichfalls aus, doch diese wird durch die viel kräftigere Anticomplementwirkung bei der einfachen Versuchsanordnung vollkommen verdeckt, und was man zunächst als antihämolytischen Effect wahrnimmt, lässt sich ausschliesslich auf Anticomplementwirkung zurückführen.

Vergleicht man die Mengen des Menschenserums, die im Anticomplement- und Antiamboceptorversuch noch eine mässige Lösung erlauben, so verhalten sie sich wie 1 : 12, 1 : 15, 1 : 10. Ein Gemisch, in dem durch Anticomplement jede Hämolyse aufgehoben ist, enthält, wie ein Blick auf die Tabelle erkennen lässt, jedesmal eine so geringe Antiamboceptormenge, dass dieselbe ganz vernachlässigt werden kann.

Wir lassen noch eine Tabelle über die antihämolytische Wirkung weiterer Menschensera für die vorliegende Combination Menschenblut-Amboceptor der mit Menschenblut immunisirten Ziege-Meerschweinchenserum folgen, die zwar nicht näher analysirt ist, nach den Ergebnissen der vorstehenden analytischen Versuche jedoch sicher auf Anticomplementwirkung bezogen werden muss. Um eine etwaige schwache Antiamboceptorenwirkung ganz auszuschalten, wurde zum Theil ein höheres Multiplum der zur Hämolyse nöthigen Amboceptormenge gewählt als früher (s. nebenstehende Tabelle II).

Auch diese 6 weiteren Fälle zeigen eine stark ausgesprochene antihämolytische Wirkung des menschlichen Serums für den gewählten Fall. 0,75—0,35 des Menschenserums heben die Hämolyse vollständig auf.

Ein entsprechendes, wenn auch weniger augenfälliges Ergebniss lieferte ein Versuch, der in der angegebenen Weise mit dem Amboceptor eines mit Menschenblut behandelten Kaninchens ausgeführt wurde. Auch hier erlaubte eine bestimmte Menge des Menschenserums nur eine geringe Lösung im Anticomplementversuch, dagegen eine starke Lösung, wenn sie als Antiamboceptor angewandt wurde.

Gegen das dominante[1]) Complement eines Kaninchenserums, welches den Amboceptor der mit Menschenblut behandelten Ziege activirte, erwies sich ein sonst stark antihämolytisches Menschenserum auch in der Menge von 1 ccm als unwirksam.

1) Ueber dominante Complemente siehe Ehrlich und Marshall, Ueber die complementophilen Gruppen der Amboceptoren. Berliner klin. Wochenschrift. 1902. No. 25.



Tabelle II.

Menge des Complements (Meerschweinchenserum)	Menge des Menschenserums	Hämolyse
0,07 (= 1 mal lösende Dosis)	0,25 0,075 0	0 Spur complet
0,2 (= 1 mal lösende Dosis)	0,35 0,05 0	Spur fast complet complet
0,2 (= 1 mal lösende Dosis)	0,75 0,5 0,17 0	0 wenig fast complet complet
0,075 (= $1^1/_2$ mal lösende Dosis)	0,35 0,25 0,035 0	0 Spur fast complet complet
0,075 (= $1^1/_2$ mal lösende Dosis)	0,35 0,25 0,035	0 Spur fast complet
0,075 (= $1^1/_2$ mal lösende Dosis)	0,5 0,1 0	sehr wenig fast complet complet

Zum weiteren Eindringen in die Kenntniss dieser Antikörper schien es nach diesem Resultat von Wichtigkeit, zu erfahren, ob die beschriebene antihämolytische Wirkung ausschliesslich dem Menschenserum eigen ist, oder sich auch bei Seris anderer Species findet.

Dass in der That auch den inactiven Sera verschiedener Thierspecies eine hemmende Wirkung gegenüber der Hämolyse des Menschenbluts durch den Amboceptor der mit Menschenblut behandelten Ziege und das Complement des Meerschweinchenserums zukommt, ist aus der folgenden Tabelle (Tabelle III) zu ersehen.

Am erheblichsten ist die Wirkung des Pferdeserums, die, wie ein besonderer Versuch zeigte, ausschliesslich auf dem Vorhandensein eines Anticoplements beruhte, denn 1,5 ccm des Pferdeserums haben auf die Verankerung des Amboceptors keinen Einfluss. Eine recht bedeutende antihämolytische Wirkung kommt ferner dem Kaninchenserum zu, eine etwas geringere dem Serum der Ratte, Gans und Taube, während das Hammelserum nur wenig antihämolytisch wirkt.

Die Schutzwirkung menschlichen Serums gegen auf Menschenblut wirkende Hämolysine des normalen Ziegenserums und Ochsenserums untersuchten wir in je einem Fall. Die antihämolytische Wirkung war wenig bedeutend, indem die gerade complet lösende Menge des Ziegenserums durch 1,0, die des Ochsenserums durch 0,35 Menschenserum zu



Tabelle III.

Menschenblut 5 pCt. 1,0. Amboceptor der mit Menschenblut immunisirten Ziege. Gerade complet lösende Dosis Meerschweinchenserum als Complement.

Menge des antihämolytischen Serums	Kaninchenserum	Hammelserum	Rattenserum	Pferdeserum	Gansserum	Taubenserum
2,0	0	stark	wenig	0	wenig	wenig
1,5	0	„	„	0	„	„
1,0	0	„	„	0	mässig	„
0,75	0	„	„	0	stark	„
0,5	Spur	„	mässig	0	„	„
0,35	wenig	„	„	wenig	„	mässig
0,25	mässig	„	„	stark	„	„
0,2	mässig	complet	„	„	fast compl.	„
0,15	mässig	„	fast compl.	„	„	„
0,1	fast compl.	„	„	fast compl.	complet	„
0	complet	„	complet	complet	„	complet

(Zur Controle stets inactives Serum + Complement allein; überall 0.)

einer Lösung mässigen Grades reducirt wurde, ein Einfluss, der auch dem zur Vergleichung geprüften Kaninchenserum zukam. Das nämliche Menschenserum besass gegen ein Complement des Meerschweinchenserums eine starke antihämolytische Wirkung, indem es in der Menge von 0,35 ccm (Amboceptor der Ziege mit Menschenblut vorbehandelt) Menschenblutkörperchen vollständig schützte. Der Schutz gegen normale Hämolysine kann selbst bei Gegenwart eines starken Anticomplements sehr gering oder verschwindend sein, da immer die Möglichkeit eines starken Complementüberschusses gegeben ist. Dem trug auch schon P. Müller dadurch Rechnung, dass er zur Erzielung einer maximalen hämolytischen Wirkung inactives Serum der gleichen Thiere als Amboceptor zusetzte.

II. Schutz thierischer Blutkörperchen durch Serum.

Nachdem die antihämolytische Wirkung des Menschenserum gegen auf Menschenblut einwirkende specifische Hämolysine als im Wesentlichen auf Anticomplementwirkung beruhend erkannt und der in geringer Menge vorhandene Antiamboceptor festgestellt war, wurde die Untersuchung auch auf Hämolysine anderer Blutarten ausgedehnt. Wir führten dieselbe Versuchsanordnung zunächst für einen weiteren Fall fort, in welchem Ochsenblut, der Amboceptor von mit Ochsenblut vorbehandelten Kaninchen und einer ebensolchen Ziege und als Complement Meerschweinchenserum benutzt wurde. Die Versuche sind in der folgenden Tabelle IV enthalten.

Tabelle IV.

A. Amboceptor von mit Ochsenblut behandelten Kaninchen.

Amboceptorbestimmung mit constanter Complementmenge	Complementbest. bei Ueberschuss von Amboceptor		Hemmung der Hämolyse durch Menschenserum				
Compl.lösende Dosis des Amboceptors bei Complementüberschuss	Menge des Amboceptors	Complet lösende Complementmenge	Menge des Amboceptors	Menge des Complements	Menge des Menschenserums	Hämolyse im Mischungsversuch (Anticomplement)	Hämolyse im Bindungsversuch (Antiamboceptor)
0,001	0,0013	0,1	0,0013	0,12	0,5	0	fast compl.
			(= $1^1/_3$	(= $1^1/_5$	0,35	0	„
			lösende	lösende	0,15	0	**complet**
			Dosen)	Dosen)	0,1	0	„
					0,075	0	„
					0,05	0	„
					0,035	fast 0	„
					0,025	**fast 0**	„
					0,017	Spur	„
					0	complet	„
0,001	0,002	0,05	0,002	0,1	2,0	0	**complet**
			(= 2	(= 2	1,0	0	„
			lösende	lösende	0,75	—	„
			Dosen)	Dosen)	0,5	0	„
					0,35	—	„
					0,25	Spur	„
					0,15	wenig	„
					0,1	mässig	„
					0	complet	„
B. Amboceptor der mit Ochsenblut behandelten Ziege.							
0,1	0,12	0,075	0,15	0,075	1,5	0	**complet**
			(= $1^1/_2$	(= 1	1,0	Spur	„
			lösende	lösende	0,5	mässig	„
			Dosen)	Dosis)	0,25	stark	„
					0,15	fast compl.	„
					0,1	„	„
					0,05	complet	„
					0	„	„

Das in der ersten Horizontalcolumne der Tabelle verzeichnete menschliche Serum ist identisch mit dem Serum II der Tabelle I. Seine Schutzkraft ist auch für Ochsenblut eine erhebliche und dokumentirt sich gleichfalls als Anticomplementwirkung. Es übt also menschliches Serum einen erheblichen Schutz gegen specifische Hämolysine sowohl für Menschenblutkörperchen als auch für Ochsenblutkörperchen aus, der in beiden Fällen als auf Anti-

complement beruhend zu erkennen ist. Wir untersuchten noch die antihämolytische Wirkung einer Anzahl weiterer menschlicher Sera und fanden dieselbe in ziemlich weiten Grenzen schwankend. Die ein- bis zweifache complet lösende Dosis des Complements wurde von 1,0 bis 0,05 ccm des Menschenserums vollkommen in ihrer Wirkung aufgehoben.

Dass es durchaus verfehlt wäre, aus der Schutzwirkung des Menschenserums gegen die Complemente des Meerschweinchenserums zu schliessen, dass dieses ein einheitliches Complement besässe, versteht sich von selbst. Wir haben schon früher im Speciellen gezeigt, dass man durch geeignete natürlich vorkommende Anticomplemente in dem Meerschweinchenserum 2 verschiedene Complemente (für Ochsenblut und Amboceptor von mit Ochsenblut vorbehandelten Kaninchen und für Hammelblut und Amboceptor einer mit Hammelblut vorbehandelten Ziege) trennen kann. Es ist wahrscheinlich, dass das Partialanticomplement, welches wir in der dort benutzten Ascitesflüssigkeit fanden, vielfach dem Menschenserum zukommt, denn 2 Sera von Neugeborenen, die wir in dieser Richtung untersuchten, waren gleichfalls gegen das letztere Hämolysin ohne jede schützende Wirkung.

Es war nicht unsere Absicht, die Antikörper des menschlichen Serums möglichst vollständig zu bestimmen, wir verfügen nur über ein verhältnissmässig geringes Material und es muss vor allen den Klinikern überlassen sein, derartige Versuche nach den verschiedenen Richtungen hin auszudehnen.

Unsere bisherige Kenntniss der normalen Variationsbreite muss natürlich eine grosse Ausdehnung erfahren, bis sie eine sichere Basis zur Beurtheilung etwaiger Differenzen in pathologischen Fällen an die Hand giebt.

Wir haben die Versuche, soweit sich Gelegenheit bot, noch auf andere Combinationen ausgedehnt und wollen hier einige derselben, die eine gewisse allgemeine Bedeutung haben, noch erwähnen.

Dass sich im menschlichen Serum auch starkwirkende Anticomplemente gegen normale Hämolysine des Meerschweinchenserums finden, zeigt folgender Versuch. Wir hatten Gelegenheit, den seltenen Fall eines Meerschweinchenserums zu untersuchen, durch welches gewisse Ochsenblutkörperchen auch ohne Zufügung eines immunisatorisch erzeugten Amboceptors stark gelöst wurden. Die antihämolytische Wirkung eines menschlichen Serums, die man wohl auch als Anticomplementwirkung ansprechen darf, für diesen Fall zeigt die folgende Tabelle V.

Von Interesse ist weiterhin ein Versuch, den wir über die antihämolytische Wirkung des Amboceptors der mit Hammelblut immunisirten Ziege mit Ziegenserum als Complement anstellen. Erst 1,5 ccm des Hammelserums zeigten eine geringe Schutzwirkung, während die



Tabelle V.

Ochsenblut 5pCt. 1,0. Meerschweinchenserum 0,2 (= $1^1/_6$ lösende Dosen).

Menschenserum inact.	Hämolyse
0,25	0
0,15	Spur
0,1	Spur
0,075	wenig
0,05	wenig
0,035	wenig
0,025	mässig
0,015	mässig
0	complet

Bindung des Amboceptors selbst durch 2 ccm des Hammelserums gar nicht beeinflusst wurde. Es zeigt sich also, dass menschliches Serum sowohl die eigenen als die Blutkörperchen einer fremden Species (Ochs) gegen immunisatorisch erzeugte Hämolysine zu schützen im Stande ist, während in einem anderen Falle (Hammelserum) auch für die eigenen Blutkörperchen die Schutzwirkung fehlt.

B. Antihämolysine pathologischer Exsudate des Menschen.

Die Versuche über den Antihämolysingehalt einiger pathologischer Körperflüssigkeiten wurden im Anschluss an Versuche Marshall's über den Gehalt dieser Flüssigkeiten an Amboceptoren und Complementen ausgeführt, die an anderer Stelle veröffentlicht werden, und trugen nur den Charakter orientirender Vorversuche. Am eingehendsten wurde eine Ascitesflüssigkeit (No. I.) geprüft, welche von einem Fall von Lebercirrhose stammte. Es genügt die mit dieser angestellten Versuche zu schildern, die den Grundtypus für alle übrigen in dieser Richtung angestellten Versuche bilden. Die Ascitesflüssigkeit zeigte im Wesentlichen in Bezug auf Antihämolysine dasselbe Verhalten, wie die vorher untersuchten Sera. Zunächst sei ein Versuch über die antihämolytische Wirkung der Ascitesflüssigkeit gegen den Amboceptor der mit Menschenblut immunisirten Ziege und Meerschweinchenserum als Complement angeführt. (Tab. VI.)

Auch hier zeigt sich, ebenso wie bei den untersuchten menschlichen Sera eine sehr starke Anticomplementwirkung und eine weit schwächere Antiamboceptorenwirkung. Es scheinen also die beiden Antikörper in die Transsudatflüssigkeit in einem Verhältniss überzugehen, das deren Proportion im Blutserum im Wesentlichen entspricht, vielleicht ist das Verhältniss etwas zu Gunsten des Antiamboceptors verschoben.

Tabelle VI.

Menschenblut 5 pCt. 1,0. Amboceptor der mit Menschenblut behandelten Ziege 0,15 (= $1^1/_2$ mal lösende Dosis). Meerschweinchenserum als Complement 0,05 (= $1^3/_7$ mal lösende Dosen).

Menge der inactiven Ascitesflüssigkeit	Grad der Hämolyse im Mischungsversuch (Anticomplementwirkung)	Grad der Hämolyse im Bindungsversuch (Antiamboceptorwirkung)
1,0	0	Spur
0,5	0	Spur
0,35	0	wenig
0,25	0	mässig
0,15	0	„
0,1	0	„
0,075	Spur	„
0,05	wenig	stark
0,035	mässig	complet
0,025	mässig	„
0,015	stark	„
0,01	complet	„
0	—	—

Besonderes methodisches Interesse bot die Untersuchung der Ascitesflüssigkeit bezüglich ihrer hemmenden Wirkung auf die Hämolyse von Ochsenblut durch den Amboceptor von mit Ochsenblut behandelten Kaninchen und das Complement des Meerschweinchenserums. Eine über die casuistische Bedeutung hinausgehende Wichtigkeit gewinnt das Studium dieses complicirten Falles dadurch, dass es zeigt, wie weit die Untersuchungstechnik fortgeschritten ist, indem sie ermöglicht, drei verschiedene in einem Serum vorhandene Substanzen, die gegenseitig ihre Wirkung verdecken, quantitativ zu bestimmen.

Der einfache Mischungsversuch ergab eine starke antihämolytische Wirkung, wie folgende Zusammenstellung (Tab. VII) zeigt.

Tabelle VII.

Ochsenblut 5 pCt. 1,0. Amboceptor von mit Ochsenblut behandelten Kaninchen 0,001 (= 2 mal lösende Dosis). Meerschweinchenserum als Complement 0,075 (= $1^1/_2$ mal lösende Dosis).

Menge der Ascitesflüssigkeit	Hämolyse
0,15	0
0,1	fast 0
0,075	fast 0
0,05	Spur
0,035	sehr wenig
0,025	mässig
0,015	mässig
0,01	stark
0	fast complet

Controllen-Ascitesflüssigkeit + Meerschweinchenserum keine Lösung.

Die Prüfung auf Antiimmunkörper durch den Bindungversuch ergab scheinbar völliges Fehlen jeder die Bindung des Amboceptors hemmenden Substanz, indem selbst 1,5 der Ascitesflüssigkeit die Bindung der zur completen Lösung nöthigen Menge des Amboceptors nicht hinderten. Es zeigte jedoch die stets bei diesen Versuchen angesetzte Controle, in der sich nur Ascitesflüssigkeit und Blut befand, folgendes Verhalten. Ascitesflüssigkeit und Blut blieben hier eine Stunde bei Zimmertemperatur, dann wurde centrifugirt, abgegossen, die Blutkörperchen von neuem aufgeschwemmt und mit Meerschweinchenserum versetzt. Es trat nun eine vollkommene Lösung ein, während bei Mischung von Blut, Amboceptor, Complement und Ascitesflüssigkeit jede Lösung ausblieb. Es ging hieraus hervor, dass in der Ascitesflüssigkeit ein auf Ochsenblut wirkender Amboceptor vorhanden war, der jedoch für gewöhnlich dadurch larvirt wurde, dass ein gleichzeitig vorhandenes Anticomplement seine Completirung verhinderte. Wurde centrifugirt und das Anticomplement mit der abgegossenen Flüssigkeit entfernt, so konnte der Amboceptor reactivirt werden. Eine zur quantitativen Bestimmung dieses Amboceptors angestellte Versuchsreihe ergab, dass noch 0,25 der Ascitesflüssigkeit die zur vollständigen Lösung nöthige Menge des Amboceptors an die Blutkörperchen abgab. Hieraus ergiebt sich, dass derartige amboceptorenhaltige Flüssigkeiten zunächst zur Bestimmung eines Antiamboceptors unbrauchbar sind, da dieser stets durch den darin enthaltenen Amboceptor verdeckt wird. Für die Untersuchung auf Antiamboceptor war demnach eine vorherige Entfernung des Amboceptors nöthig, die durch vorgängige Bindung desselben an Ochsenblutkörperchen ausgeführt wurde. Die Ascitesflüssigkeit wurde so oft mit durch Waschen von Serum befreiten Ochsenblutkörperchen bei Zimmertemperatur digerirt, bis selbst grosse Mengen, mit neuen Ochsenblutkörperchen versetzt, in diesen keine Spur von Amboceptor mehr zurückliessen. Mit der auf diese Weise gereinigten Flüssigkeit wurde dann die Prüfung auf Antiamboceptorgehalt vorgenommen und gleichzeitig auch die Anticomplementwirkung geprüft. Es zeigt sich, dass auch in diesem Falle überwiegend eine Anticomplementwirkung vorliegt, dass aber auch in geringem Maasse ein Antiamboceptor vorhanden ist (Tabelle VIII).

Auf den hier besprochenen Gehalt an larvirten Amboceptoren muss stets durch geeignete Vorsuchsanordnung geachtet werden. Bei den untersuchten menschlichen Sera fanden wir ihn nicht. Ob diese Amboceptoren einen charakteristischen Bestandtheil gewisser pathologischer Exsudate darstellen, können erst weitere Untersuchungen ergeben. Auch für Hammelblutkörperchen enthalten manche Exsudate, wie wir gelegentlich constatiren konnten, einen Amboceptor.

Von Interesse ist es, dass neben der Beeinflussung des Complementes des Meerschweinchenserums bei Reactivirung des Serums des mit



Tabelle VIII.

Ochssenblut 5 pCt. 1,0. Amboceptor von mit Ochsenblut behandelten Kaninchen 0,0035 (= 1 mal lösende Dosis). Meerschweinchenserum als Complement 0,15 (= $1^1/_2$ mal lösende Dosis).

Menge der gereinigten inactiven Ascitesflüssigkeit	Hämolyse im Mischungsversuch (Anticomplementwirkung)	Hämolyse im Bindungsversuch (Antiamboceptorwirkung)
2,0	0	wenig
1,5	0	wenig
1,0	0	mässig
0,75	0	—
0,5	Spur	fast complet
0,35	Spur	complet
0,25	Spur	"
0,15	wenig	"
0,1	mässig	"
0,05	mässig	"
0,035	mässig	"
0,025	stark	"
0,02	durchscheinend	"
0,01	fast complet	"
0	complet	"

Ochsenblut behandelten Kaninchen durch Complemente des Ziegenserums ein merklicher, jedoch geringerer Schutz zu beobachten ist, indem gegen die ausreichende Dosis des Amboceptors und gegen das $1^1/_4$ fache der complet lösenden Complementmenge noch 0,01 der gereinigten Ascitesflüssigkeit einen merklichen Schutz ausüben, während 0,35 derselben zu einer Lösung mässigen Grades führt.

Ueber die wichtige Thatsache, dass die Ascitesflüssigkeit eine Wirkung gegen das dominante Complement des Meerschweinchenserums, welches das Serum der mit Hammelblut behandelten Ziege reactivirt, nicht besitzt, ist bereits berichtet. Auch bei Reactivirung mit Ziegenserum fehlt jede schützende Wirkung. Bei der Hämolyse des Hammelblutes durch die von einer anderen Thierart, dem Kaninchen, gewonnenen Amboceptoren, completirt durch Meerschweinchenserum, ist das Verhalten der Ascitesflüssigkeit ein anderes. Der folgende interessante Versuch zeigt, dass hier die Ascitesflüssigkeit eine starke hemmende Wirkung ausübt (Tabelle IX). Es geht aus diesem Verhalten hervor, dass bei der Immunisirung verschiedener Thierspecies mit der gleichen Blutart verschiedene Amboceptoren entstehen, denen wiederum verschiedene dominante Complemente eines Serums entsprechen.

Auch die hämolytische Wirkung des schon erwähnten, von unbehandelten Meerschweinchen stammenden Serums[1]), das ein wirksames Hämolysin gegen Ochsenblut enthielt, wurde durch die Ascitesflüssigkeit wie durch

1) Siehe S. 288.



menschliches Serum gehemmt (s. folg. Tabelle X), und man darf auch hier wohl eine Anticomplementwirkung annehmen.

Die übrigen von uns untersuchten Exsudate wurden nach denselben Methoden geprüft, und es dürfte genügen, die Resultate in Folgendem kurz mitzutheilen.

Tabelle IX.

Hammelblut 5 pCt. 1,0. Amboceptor von mit Hammelblut behandelten Kaninchen 0,015 (= 1 mal lösende Dosis). Meerschweinchenserum als Complement 0,05 (= 1 mal lösende Dosis).

Menge der durch Digestion mit Hammelblut von dem eigenen Amboceptor befreiten Ascitesflüssigkeit.	Grad der Hämolyse
0,25	0
0,2	0
0,15	0
0,1	Spur
0,075	wenig
0,05	wenig
0,035	mässig
0,03	mässig
0,025	stark
0,02	stark
0,01	stark
0	complet

Tabelle X.

Ochsenblut 5 pCt. 1,0. Meerschweinchenserum 0,2 (= $1^1/_6$ mal lösende Dosis).

Menge der Ascitesflüssigkeit	Hämolyse
0,35	0
0,25	Spur Kuppe
0,15	Spur
0,1	wenig
0,05	wenig
0,025	mässig
0,015	mässig
0,01	fast complet
0	fast complet

Bei allen untersuchten Ascitesflüssigkeiten war stets am ausgesprochensten die antihämolytische Wirkung in den beiden Fällen Menschenblut-Amboceptor der Menschenziege-Meerschweinchenserum und Ochsenblut-Amboceptor von mit Ochsenblut immunisirten Kaninchen-Meerschweinchenserum. Es entspricht dieser Befund durchaus dem, den wir für eine grössere Anzahl menschlicher Sera und die Ascitesflüssigkeit I erhoben haben. Es scheint, dass man es hier mit einem innerhalb gewisser Grenzen constanten Verhalten menschlicher Körperflüssigkeiten zu



thun hat, dass in mannigfaltigen pathologischen Fällen zu untersuchen sich wohl verlohnen dürfte.

Schwache antihämolytische Wirkung fanden wir mehreremal bei der Combination Hammelblut-Amboceptor von Hammelkaninchen-Meerschweinchenserum und Menschenblut-Amboceptor des Menschenziege-Ziegenserum.

Fehlen der antihämolytischen Wirkung beobachteten wir einigemal bei der Combination Menschenblut-Amboceptor des Menschenziege-Ochsenserum, Ochsenblut-Amboceptor des Ochsenziege-Meerschweinchenserum, Ochsenblut-Amboceptor des Ochsenziege-Ziegenserum und endlich in dem schon einmal besprochenen Fall Hammelblut-Amboceptor des Hammelziege-Meerschweinchenserum, in welchem der Mangel an Anticomplement ja die Regel darzustellen scheint.

Das von uns in den vorausgehenden Versuchen constatirte vielfache Vorkommen von Anticomplementen, die gegen zahlreiche Complemente gerichtet sind, findet seine einfachste Erklärung in jener Auffassung, welche den Anticomplementen Amboceptorcharakter zuspricht. Die grosse Mannigfaltigkeit der Anticomplemente fällt dann zusammen mit dem physiologischen Vorkommen zahlreicher cytotoxischer (hämolytischer, bakteriolytischer, spermotoxischer) Amboceptoren. Auf diese nächstliegende Anschauung haben zuerst Ehrlich und Morgenroth[1]) bezüglich der immunisatorisch erzeugten Anticomplemente hämolytischer Complemente hingewiesen, und auch M. Neisser und Wechsberg[2]) haben in einer Studie über Complementablenkung bei der Bakteriolyse dieser Anschauung Ausdruck gegeben

C. Kritik der Versuche und Schlussfolgerungen Besredka's.

Das Hauptergebniss der Arbeit Besredka's ist folgendes: Im Serum gesunder und kranker Menschen findet sich ein Antihämolysin, und zwar ein einheitlicher Antiamboceptor, der ausschliesslich auf den specifischen, auf Menschenblut eingestellten, streng unitarisch aufgefassten Amboceptor einwirkt. Der zu den Versuchen des Autors dienende Amboceptor war von einer mit Menschenblut vorbehandelten Ziege gewonnen.

Antihämolysine, welche die Blutkörperchen anderer Species als des Menschen gegen Hämolysine schützen, fehlen nach Besredka im menschlichen Serum, und es gilt allgemein das Gesetz, dass das normale Antihämolysin i. e., der Antiamboceptor eines Serums stets nur die eigenen Blutkörperchen schützt. Die letztere Verallgemeinerung ist von uns experimentell leicht als ganz unhaltbar zu erweisen gewesen. Es schützen, wie aus unseren Versuchen (s. Tab. III) zu ersehen ist, die verschiedensten Serumarten (so besonders stark Pferdeserum) menschliche

1) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 10.
2) l. c.



Blutkörperchen gegen specifische Hämolysine, und ebenso schützt umgekehrt nach unseren Versuchen Menschenserum Ochenblutkörperchen.

Vor allem ist es unumgänglich nöthig, die zwei falschen Prämissen aus dem Weg zu schaffen, aus denen sich die gesammten Irrthümer Besredka's ableiten. Es ist dies leicht genug, da ihre Aufstellung nur dadurch möglich war, dass die Versuche, welche schon vor langem deren Unhaltbarkeit dargethan haben, ignorirt wurden. Die beiden fehlerhaften Voraussetzungen sind:

1. Alle durch Injection einer bestimmten Blutkörperchenart bei irgend einer beliebigen Species immunisatorisch erzeugten Amboceptoren sind vollkommen gleich. Injicirt man, so ist die Annahme Besredka's, Thieren verschiedener Species, z. B. Kaninchen, Meerschweinchen, Ziegen, die Blutkörperchen einer anderen Species, z. B. des Menschen, so sind die neugebildeten Amboceptoren identisch.

2. Die Hämolyse fremder Blutarten durch normale Sera beruht ausschliesslich auf dem Vorhandensein eines einzigen, einheitlichen Alexins, nicht aber eines complexen, aus Amboceptor und Complement bestehenden Hämolysins.

Die Unrichtigkeit der ersten Annahme ist durch eingehende Studien von Ehrlich und Morgenroth[1]) sicher bewiesen. Vor allem ist durch diese Untersuchungen festgestellt, dass das, was man der Einfachheit halber als den Amboceptor eines durch Immunisirung erzeugten hämolytischen Serums bezeichnet, bei einem und demselben Thier als aus Schaaren verschiedenartiger Amboceptoren bestehend experimentell zu erweisen ist. Ferner wurde durch Bindungsversuche, durch Versuche mit einem künstlich erzeugten Antiamboceptor und durch Untersuchung der Completirbarkeit der Amboceptoren verschiedenartiger Thierspecies gezeigt, dass gegen dieselbe Blutkörperchenart gerichtete Amboceptoren, die von verschiedenen Species gewonnen sind, sowohl in ihren cytophilen, als auch in ihren complementophilen Gruppen verschieden sind.

Besredka, dem diese Arbeit erst nach Abschluss seiner Versuche bekannt wurde, bedauert „étant donné la complexité de plus en plus grande de la question, de ne pas pouvoir suivre ici les auteurs dans leurs argumentations“. Es wäre sehr bedauerlich, wenn das Princip, die einschlägigen Arbeiten einfach zu ignoriren, weil wegen der Complicirtheit der Ergebnisse die Durcharbeitung des experimentellen Materials etwas schwieriger ist, sich allgemein verbreiten würde. Im Uebrigen ist schon früher in den Untersuchungen über Isolysine[2]) die Verschiedenheit der Amboceptoren dargethan und gezeigt worden, dass sogar bei

1) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 21 u. 22.

2) Dieselben, Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 10.

12 mit Injection von Ziegenblut behandelten Ziegen, auch 12 verschiedene Isolysine, d. h. 12 verschiedene gegen dieselbe Blutart gerichtete Amboceptoren oder, richtiger ausgedrückt, Amboceptorencomplexe zu unterscheiden sind.

Dieser grossen Zahl der auf ein Blutkörperchen gerichteten Amboceptoren entspricht auch ein gleiches Verhalten der Receptoren der Blutkörperchen. Diese müssen in ausserordentlicher Mannigfaltigkeit vorhanden sein, da neben denjenigen Receptoren, welche die Amboceptoren verankern, noch die verschiedensten Receptoren für die zahlreichen einfachen Hämolysine und Hämagglutinine vorhanden sind. Die Richtigkeit dieses Standpunkts, den Ehrlich[1]) ausführlich dargelegt hat, wurde erst in letzter Zeit wieder durch sehr elegante von Landsteiner und Sturli[2]) angestellte Versuche erhärtet. Diese Autoren zeigten, dass Blutkörperchen, die mit dem Agglutinin eines normalen Serums vollkommen gesättigt sind, noch das Agglutinin eines zweiten, dritten (ja fünften) Serums successive und in beliebiger Reihenfolge aufnehmen können. So wurde das Agglutinin des Pferdeserums von Taubenblutkörperchen noch gebunden, die mit Ziegenserum und Kaninchenserum so vorbehandelt waren, dass sie diesen letzteren Sera kein Agglutinin mehr zu entziehen vermochten. Diese Ergebnisse sind nur verständlich, wenn man eine grosse Anzahl verschiedener Receptoren für die Agglutinine differenter Sera annimmt, und es muss daher sehr befremden, dass gerade diese den Anschauungen Ehrlich's so entsprechende Versuchsreihe durch Landsteiner und Sturli eine andersartige und complicirte Deutung erfahren hat.

Die zweite Voraussetzung Besredka's entspricht gleichfalls nicht den Thatsachen. Ehrlich und Morgenroth[3]) haben schon vor nun drei Jahren für eine Anzahl normaler Hämolysine die complexe Natur erwiesen und später auch Beweise für die Vielheit der Complemente erbracht. In einer abschliessenden Arbeit hat neuerdings Sachs[4]) gezeigt, dass in den Fällen, wo es anderen Untersuchern nicht gelang, die Complexität normaler Hämolysine festzustellen, nur technische Schwierigkeiten und experimentelle Missgriffe die Schuld trugen.

Nach dieser principiellen Auseinandersetzung können wir nun Besredka's Versuche selbst ins Auge fassen und seine Folgerungen aus denselben besprechen.

Der von Besredka besonders untersuchte Fall bezieht sich auf das System Menschenblut — Amboceptor einer mit Menschenblut behandelten Ziege — Meerschweinchenserum als Complement. Setzt man

1) Ehrlich, Nothnagel's spec. Pathol. u. Ther. Bd. VIII. 1901.

2) Landsteiner u. Sturli, Ueber die Hämagglutinine normaler Sera. Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 2.

3) Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 21.

4) Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 9 u. 10.



diesem System inactives Menschenserum zu, so wird die Lösung, wie auch wir fanden, verhindert. Besredka schloss aus diesem Verhalten des Menschenserums, dass in demselben ein Antiamboceptor vorhanden sein müsse, und zwar aus folgenden Gründen.

Nach Besredka enthält jedes Serum einer bestimmten Thierart eine einzige, einheitliche „Cytase“, die für diese Thierart specifisch ist. Nun hat der Autor sich die Frage vorgelegt, ob denn das Menschenserum als solches eine Anti-„Cytase“ gegen die betreffende „Cytase“ besitze, ob also in diesem Falle das inactive Menschenserum eine Anticytase gegen Meerschweinchenserum enthält. Die Entscheidung dieser Frage war für Besredka eine ausserordentlich leichte. Das Meerschweinchenserum löst nämlich, vermittelst seiner „Cytase“ allein, gewisse Blutarten, und diese Wirkung wird durch Menschenserum nicht aufgehoben. Das Menschenserum kann also überhaupt keine Anticytase enthalten, es kann also, wenn dieses Serum bei der oben angegebenen Combination Menschenblut — specifischer Amboceptor — Meerschweinchenserum eine Schutwirkung ausübt, per exclusionem geschlossen werden, dass diese auf einem Antiamboceptor beruht.

Der Fundamentalfehler dieser Beweisführung liegt eben, wie schon oben auseinandergesetzt, in der Annahme einer einheitlichen Cytase, die noch dazu an und für sich zur Hämolyse befähigt sei. Thatsächlich aber erfolgt die Lösung von rothen Blutkörperchen durch Meerschweinchenserum doch nur in der Weise, dass ein im Blutserum vorhandener normaler Amboceptor an die Blutkörperchen herantritt und dann durch weitere Verankerung das Complement (Cytase) bindet, welches die Lösung herbeiführt. Wenn man das Complement an und für sich als eine einheitliche Substanz auffasst, so könnte man aus dem Umstand, dass das Menschenserum diese normale Hämolyse nicht aufhebt, ohne weiteres folgern, dass das menschliche Serum weder einen Antikörper gegen den normalen Amboceptor, noch gegen das Complement enthält. In Wirklichkeit liegt aber die Sache so, dass das „Complement“ aus zahlreichen Partialcomplementen sich zusammensetzt, von denen das eine oder das andere für die Completirung bestimmter Amboceptoren — sei es hämolytischer, sei es bakteriolytischer — maassgebend, dominant ist. Diese Theorie der dominanten Complemente ist von Ehrlich und Marshall[1]) ausführlich begründet.

Für anticomplementär wirkende Sera ist nun schon nachgewiesen, dass ein bestimmtes derartiges Serum nur einen Theil der Complemente eines zweiten Serums, nicht alle neutralisirt. Marshall und Morgenroth[2]) haben gezeigt, dass das Anticomplement einer menschlichen

1) Ehrlich u. Marshall, Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 25.
2) Marshall u. Morgenroth, Centralbl. f. Bakt. Bd. 31. 1902.



Ascitesflüssigkeit die completirende Wirkung des Meerschweinchenserums für einen hämolytischen Amboceptor aufhebt, für einen anderen intact lässt. Es geht also aus dem Befunde, dass Menschenserum die normale hämolytische Wirkung eines Serums nicht aufhebt, dagegen antihämolytisch wirkt, wenn dieses als Complement für einen immunisatorisch erzeugten Amboceptor dient, einzig und allein hervor, dass in dem Menschenserum kein Anticomplement vorhanden ist, welches gegen das in dem Fall der normalen Hämolyse dominante Complement wirkt. Dies hindert natürlich nicht, dass das nämliche Serum Partialcomplemente, die in anderen Fällen dominant sind, beeinträchtigt. Es entbehrt also die ganze Beweisführung Besredka's der festen Grundlage.

Im Uebrigen muss daran festgehalten werden, dass derartige Fragen nicht auf rein speculativem, sondern auf experimentellem Wege zu entscheiden sind Wir haben in der Centrifugalmethode eine eigene Versuchsanordnung ausgebildet, die es gestattet, Antiamboceptor und Anticomplement direct als solche nachzuweisen, unabhängig von jeder theoretischen Speculation, und wir haben in dem speciellen Fall gezeigt, dass so gut wie ausschliesslich eine Anticomplementwirkung vorhanden ist, der gegenüber der geringe Antiamboceptor ohne Belang ist[1]).

Wir müssen demnach auf Grund unserer eigenen Resultate daran festhalten, dass der zunächst sichtbare Antheil an der in Frage kommenden hämolytischen Wirksamkeit des Menschenserums dem Anticomplement zukommt, dass die Versuchsanordnung Besredka's betreffs eines Antiimmunkörpers überhaupt keine Schlüsse erlaubt, und dass principiell nur durch die von uns durchgeführte Methodik eine Entscheidung über den Antheil der einzelnen Factoren an der antihämolytischen Wirkung möglich ist.

Nachdem also Besredka auf Grund der Versuche mit menschlichem Blut die antihämolytische Wirkung des Menschenserum irrthümlich auf einen Antiamboceptor zurückgeführt hat, geht er dazu über, zu untersuchen, ob dieser vermeintliche Antiamboceptor specifisch, d. h. nur für Menschenblut und Menschenblut-lösendes Serum sei und gelangt in diesem Sinne zu einem positiven Resultat. Er findet, — und dies bildet die Grundlage für diese Verallgemeinerung — dass Menschenserum Hammel-

1) Anmerkung. Die von Besredka festgestellte Zerstörung und Abschwächung des Antihämolysins durch längeres Erwärmen auf 65—67° ist natürlich in keiner Weise für die Natur und Wirkungsart des Antikörpers charakteristisch. Diese Temperatur schädigt, wie wir feststellten, sowohl Antiamboceptor wie Anticomplement. Das Verhalten eng begrenzten thermischen Einflüssen gegenüber hat überhaupt nicht den Werth einer Gruppenreaction, wie das Vorkommen eines thermostabilen Complements (Ehrlich u. Morgenroth) und thermolabiler Amboceptoren (Sachs) lehrt.



blut **nicht** schützt gegenüber dem hämolytischen Serum einer mit Hammelblut vorbehandelten Ziege, das durch Meerschweinchenserum reactivirt wird. Auch wir haben die Beobachtung gemacht und gerade dieses Verhalten auch an einer menschlichen Ascitesflüssigkeit eingehend studirt. Es handelt sich aber gerade hier um einen besonderen Ausnahmefall, bedingt durch ein Partialanticomplement, der demnach als Basis für Verallgemeinerungen besonders ungeeignet ist. Wie aus unseren oben beschriebenen Versuchen hervorgeht, findet man, wenn man noch andere Fälle untersucht, einen sehr erheblichen Schutz des menschlichen Serums gegen normale und immunisatorisch erzeugte Hämolysine, welche andere Blutarten — in unseren Fällen Ochsenblut — auflösen. Es handelt sich aber auch hier wie beim Menschenblut, soweit eine genaue Analyse die Entscheidung ermöglicht, um Anticomplemente, und nicht um Antiamboceptoren.

Dass schliesslich gelegentlich auch eine kleine Quote der antihämolytischen Wirkung — wie bei einem unserer Versuche mit menschlicher Exsudatflüssigkeit und Ochsenblut — auf Rechnung eines Antiamboceptors zu schreiben ist, entzieht der generellen Annahme **Besredka's**, dass ein normal vorhandener Antiamboceptor stets nur die eigenen Blutkörperchen schützt, vollkommen den Boden.

Es ist nach alledem der Antheil der Antiamboceptoren der menschlichen und thierischen Körperflüssigkeiten bei der Hemmung der Hämolyse gegenüber den Anschauungen **Besredka's** ganz wesentlich zu Gunsten des Anticomplements einzuschränken. Dass Antiamboceptoren im normalen Serum existiren, ist ausser Zweifel und ja schon vor längerer Zeit zuerst von **Ehrlich** u. **Morgenroth**, sowie von **P. Müller**[1]) nachgewiesen. Ein **regelmässiges** Vorkommen bilden diese Antiamboceptoren nicht, worauf gleichfalls schon hingewiesen wurde.

Aus unseren Ausführungen ergiebt sich endlich, dass die weitgehenden theoretischen Schlussfolgerungen, die **Besredka** aus dem **ausschliesslichen** Schutz der **eigenen** Blutkörperchen durch Serum zieht, nicht anzuerkennen sind, da die grundlegende Thatsache nicht zutrifft. Dass wirklich etwa vorhandene Amboceptoren in erster Linie die Blutkörperchen der betreffenden Thierart selbst schützen, ist an und für sich wahrscheinlich, da sie nach unserer Auffassung, wie an anderer Stelle ausgeführt ist[2]), freie Zellreceptoren darstellen. Hier kann der Beweis ausschliesslich durch eine rationelle Versuchsanordnung geführt werden. **Besredka** nimmt als Bedingung für die Entstehung seiner vermeintlichen Antiamboceptoren an, dass im Organismus beständig zu Grunde gehende Blutkörperchen **Hämolysin**bildung auslösen, die das

1) **P. Müller**, Centralbl. f. Bakt. Bd. 29. 1901.
2) **Morgenroth**, Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 25.



Leben bedrohen würde, wenn nicht der Organismus durch Bildung von Antiamboceptoren ihre Wirkung paralysirte. Nun ist aber ein solcher Regulationsvorgang sicher nichts Gewöhnliches und von Ehrlich und Morgenroth in den zahlreichen Experimenten über Isolysine, wo er am ehesten in Erscheinung hätte treten müssen, nicht beobachtet worden. Wenn aber eine solche Regulation nothwendig wäre, dann müsste sie auch constant vorkommen. Das ist aber durchaus nicht der Fall, wie bereits früher ausführlich begründet worden ist.

Es bleibt also die nächstliegende und einfachste Annahme, dass die Antiamboceptoren nichts anderes sind, als Producte des Zerfalls von Zellen, freie Receptoren, die im Stande sind, Amboceptoren zu binden und so ablenkend zu wirken. Dafür, dass diese freien Receptoren Producte des regressiven Stoffwechsels sind, spricht besonders auch der Umstand, dass sie, wie die Versuche Schattenfroh's[1]) beweisen, durch den Harn zur Ausscheidung gelangen.

Wir haben eine besonders ausführliche Widerlegung der Ansichten Besredka's vor allem deshalb für unumgänglich nothwendig erachtet, weil der unitarische Standpunkt, der in demselben zum Ausdruck gelangt, die Fortbildung der Immunitätslehre und hauptsächlich die Entwickelung ihrer praktischen Anwendungen ganz erheblich zu hemmen geeignet ist.

Die Untersuchungen der letzten Zeit, die den äusserst mannigfaltigen Receptorenapparat der Zellen und die Vielheit der durch Immunisirung mit denselben entstehenden Amboceptoren dargethan haben, lassen ein Vorgehen nach zwei Richtungen erfolgverheissend erscheinen. Das eine besteht in der Erzeugung „polyvalenter“ Sera durch Immunisirung mit zahlreichen Stämmen derselben Bakterienart. Es ist anzunehmen — und hierfür sprechen besonders die Versuche Durham's über die Agglutinirbarkeit verschiedener Colistämme durch specifische Sera —, dass die Varietäten einer Bakterienart die verschiedenen Receptoren in quantitativ sehr wechselnden Verhältnissen enthalten, so dass eine genügende Anreicherung aller in Betracht kommenden Amboceptorentypen erst möglich ist, wenn gegen eine grosse Anzahl verwandter Stämme eine hochgradige Immunisirung erzielt ist. Dieses Vorgehen wurde früher schon von Denys und van de Velde bei der Herstellung ihres polyvalenten Streptokokkenserums gewählt und ist neuerdings von Wassermann und Ostertag[2]) für die Bereitung eines wirksamen Serums gegen die Schweineseuche in Anwendung gebracht und auf der Basis der hier angeführten Ergebnisse von Ehrlich und Morgenroth theoretisch begründet worden.

1) Schattenfroh, Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 31.
2) Wassermann u. Ostertag, Monatshefte f. prakt. Thierheilkunde. Bd. 13.

Auf einen zweiten, Erfolg versprechenden Weg wird die Darstellung bactericider Sera durch den Nachweis geführt, dass die Amboceptoren je nach ihrem Ursprung von verschiedenen Thierspecies verschieden sind. Wir müssen in dieser Hinsicht auf die Ausführungen von Ehrlich und Morgenroth verweisen, die in der Forderung gipfeln: „Es dürfte sich daher empfehlen, die Darstellung bactericider Sera nicht, wie es bis jetzt üblich ist, bei einer einzigen Thierspecies zu versuchen, sondern Präparate herzustellen, die durch Mischung der Immunsera von Thieren erhalten sind, welche in ihrem Receptorenapparat möglichst verschieden sind."

Praktische Versuche, die auf diesen theoretischen Grundanschauungen beruhen, sind bereits mit Erfolg von Schreiber und Schubert[1]) bei Gewinnung eines Schweinerothlaufserums vom Pferd und vom Rind gemacht worden; neuerdings ist auch Römer[2]) unter voller Würdigung dieses Standpunktes zur Herstellung eines Pneumokokkenserums, dass von verschiedenen Thierspecies gewonnen ist, gelangt. Es wäre gerade Angesichts des Bestrebens, diese Principien der Praxis nutzbar zu machen, in hohem Grade zu bedauern, wenn die unhaltbare unitarische Anschauung, wie sie Besredka vertritt, von der Verfolgung dieser Ziele abhielte.

---

1) s. Schubert, Berliner thierärztl. Wochenschrift. 1902. No. 19.
2) Roemer, v. Graefe's Archiv f. Ophthalmologie. Bd. 54. 1. Heft. 1902.

XI.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Wien.
(Hofrath Professor Dr. v. Schrötter.)

Ueber die chemische Zusammensetzung des chlorotischen Blutes.

Von

Dr. **Franz Erben.**

Als Fortsetzung meiner früheren ähnlichen Arbeiten, seien die nachfolgenden Zeilen einer weiteren der sogenannten primären Blutkrankheiten, der Chlorose, gewidmet. Auch bei dieser Krankheit ist meines Wissens eine Analyse des Blutes, der Erythrocyten und des Serums mit der der heutigen Chemie möglichen Vollständigkeit nicht unternommen worden, sodass ich glauben kann, dass die vorliegenden Ausführungen Interesse beanspruchen dürfen.

Die Patientinnen, deren Blutanalysen hier mitgetheilt sind, standen an der III. medic. Universitätsklinik in Behandlung, deren Vorstand, Herr Hofrath L. v. Schrötter, mir dieselben gütigst für meine Untersuchungen zur Verfügung stellte, wofür ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen mir gestattet sei.

Aus den Krankengeschichten sei in Kürze Folgendes herausgehoben:

Fall I. Anastasia B., 15 Jahre alt, Dienstmagd, aufgenommen am 16. März 02.

Anamnese vom 17. März 1902: Eltern und ein Bruder sind gesund, eine Schwester war in ihrem 15. und 16. Lebensjahre bleichsüchtig.

Pat. kann sich nicht erinnern, irgend eine Kinderkrankheit durchgemacht zu haben; sie will bis in ihr 14. Lebensjahr vollkommen gesund gewesen sein. Zu der Zeit begann sie an Kopfschmerzen in beiden Schläfengegenden zu leiden, die sie in Zusammenhang bringt mit gastrischen Erscheinungen: Druck in der Magengegend, Sodbrennen und Erbrechen stark saurer Massen besonders in der Frühe vor dem Frühstück. Blut war im Erbrochenen nie vorhanden. Vor 4—5 Monaten wurde die Pat. auffallend blass, die obigen Beschwerden stellten sich wieder stärker ein, sie fühlte sich matt und schläfrig. Auf ärztlichen Rath hielt Pat. 2 Monate Bettruhe, sie bekam ein weisses, geschmackloses Pulver und Kirschlorbeertropfen. Nach dieser Zeit Zeit fühlte sie sich wieder frischer und ging ihrer Arbeit nach. Vor 6 Wochen traten dieselben Beschwerden jedoch wieder auf und dauerten bis heute unvermindert an, sodass sie Spitalshilfe aufsuchte.



Niemals hatte Pat. Schmerzen in den Gelenken oder Muskeln, niemals Herzklopfen, Athemnoth oder Oedeme. Es besteht derzeit etwas Husten, der vor etwa 14 Tagen an einen Kehlkopfkatarrh sich anschloss und jetzt schon bedeutend abgenommen hat. Der Auswurf war schleimig, weiss mit grauen Partien.

Menses noch nicht eingetreten; kein Potus, keine Lues.

Status praesens vom 17. März 1902: Die Pat. ist für ihr Alter von entsprechender Grösse, gut entwickelt, von ziemlich gracilem Knochenbau und relativ gut entwickelter Muskulatur. Der Panniculus adiposus ist im Gesicht reichlich, sonst weniger reichlich, relativ sehr spärlich an den oberen Extremitäten entwickelt.

Die Hautfarbe ist sehr blass, weisslich, die Wangen sind blassröthlich überhaucht. Die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blass.

Derzeit klagt Pat. über Kopfschmerzen in der Schläfengegend. Ausser der Blässe ist am Kopf, sowie in Pharynx, Larynx und Nase nichts Abnormes wahrzunehmen.

Die Schilddrüse ist vielleicht etwas vergrössert, vergrösserte Lymphdrüsen sind nicht zu tasten. Ueber beiden Jugulares externae ist lautes Nonnensausen zu hören.

Der Thorax ist mittellang, gut gewölbt, symmetrisch. Die Mammae sind noch nicht vollständig entwickelt. Die Athmungsexcursion ist beiderseits symmetrisch, hauptsächlich costal.

Die Percussion des Thorax ergiebt vollen hellen Schall vorn in der Medioclavicularlinie, links bis zum unteren Rand der 4. Rippe, rechts bis zum unteren Rand der 6. Rippe, hinten beiderseits bis handbreit unter den Angulus scapulae. Die Lungenränder sind überall prompt verschieblich. Ueber den Spitzen ist vorne rechts der Schall um ein Minimum kürzer als links. Die Auscultation der Lungen ergiebt überall vesiculäres Athmen, über der rechten Spitze vorne ganz wenig abgeschwächt gegenüber links. Die Auscultation der Lungen ergiebt überall vesiculäres Athmen, über der rechten Spitze vorne ganz wenig abgeschwächt gegenüber links, im linken Interscapularraum etwas verschärft. Das Exspirium ist überall hörbar, nirgends verlängert.

Das Manubrium sterni schallt hell, das Sternum ist ebensowenig wie andere Knochen auf Beklopfen schmerzhaft. Die Herzdämpfung beginnt am unteren Rand der 4. Rippe und reicht nach rechts etwa $^1/_4$ cm über den linken Sternalrand, nach links unten bis zur Stelle des circumscripten, nicht hebenden Spitzenstosses, der sich im 5. Intercostalraum in der Medioclavicularlinie befindet.

Die Auscultation des Herzens ergiebt über der Herzspitze neben einem mässig lauten ersten Ton ein mässig lautes, recht rauhes Geräusch. Der 2. Ton über der Spitze ist scharf begrenzt. Das systolische Geräusch nimmt gegen die Herzbasis an Lautheit zu und erreicht seine grösste Intensität an der Auscultationsstelle der Pulmonalis, während es nach links zu scharf am linken Sternalrand abschneidet, sodass über der Aorta in der Systole ein sehr leiser Ton zu hören ist. Der 2. Pulmonalton ist lauter als der 2. Aortenton, während des Exspiriums andeutungsweise gespalten, nicht accentuirt.

Die Radialis ist in ihrer Wand weich, gerade, gut gefüllt, der Puls rythmisch, aequal, Pulswelle entsprechend hoch, andeutungsweise dikrot, die Spannung etwas vermindert, die Frequenz in normalen Grenzen (während der ganzen Beobachtungszeit zwischen 72 und 90 schwankend).

Im Bereiche des Abdomens sind keine abnormen Percussions- oder Palpationsbefunde oder schmerzhafte Stellen nachzuweisen. Die Milzdämpfung ist nicht vergrössert. Stuhl regelmässig. Der Harn ist klar, ohne abnorme Bestandtheile.

Motilität und Sensibilität ist intact, die Sehnenreflexe sind normal, der Cornealreflex ist etwas herabgesetzt. Oedeme sind nicht vorhanden.

Das Sputum ist sehr spärlich, zähschleimig, graulich.



Mikroskopisch sind hier Kohlepigment, kohlepigmentirte und pigmentlose Leukocyten nachzuweisen, hingegen in ca. 50 Präparaten keine Tuberkelbacillen.

Das Erbrochene ist stark sauer, Salzsäure etwas vermehrt, ohne Blutbeimengung.

Die Temperaturen schwanken während der ganzen Beobachtungszeit zwischen 36,8° und 37,6°, die Differenz zwischen der höchsten und niedersten Temperatur ist also **0,8°**.

Die Blutuntersuchungen ergaben folgende Resultate:

17. März 1902. 3,7 Millionen Erythrocyten, 10000 Leukocyten, 30 pCt. Fleischl, 0,40 Färbeindex. Im Nativpräparat ausser der Blässe der Erythrocyten nichts Abnormes. Im gefärbten Präparat normale procentische Verhältnisse der einzelnen Leukocytenformen.

Am 18. März die zur Analyse verwendete Blutmenge von 155 ccm aus der Vena mediana cubiti entnommen, ohne dass Pat. also vorher jemals Eisenpräparate gebraucht hätte. Darnach bekommt die Pat., die vollkommene Bettruhe beobachtet, neben gewöhnlicher Diät Pilulae Blaudii von 2 Stück täglich angefangen, jeden Tag um 1 mehr bis auf 10, worauf wieder absteigend auf 5. Die Blutbefunde sind nun folgende:

22. März 1902. 4,25 Millionen Erythrocyten, 8000 Leukocyten, 35 pCt. Fleischl, 0,41 Färbeindex.

5. April 1902. 4,5 Millionen Erythrocyten, 40 pCt. Fleischl, 0,44 Färbeindex.

7. April 1902. 4,9 Mill. Erythrocysen, 40—45 pCt. Fleischl, 0,46 Färbeindex.

Am 8. April wird die Pat. auf ihr Verlangen entlassen, nachdem sich ihre subjectiven Beschwerden wesentlich gebessert hatten.

Diagnose: Chlorosis.

Fall II. Amalia H., 19 Jahre alt, Hilfsarbeiterin, aufgen. den 17. Januar 1902.

Anamnese vom 17. Januar 1902. Der Vater dieser Patientin ist in seinem 51. Lebensjahre an Lebercirrhose gestorben. Mutter und Geschwister leben und sind gesund. Sie waren, soweit Pat. weiss, niemals bleichsüchtig.

Pat. selbst war bis vor einigen Jahren vollkommen gesund. Seit dieser Zeit hat sie Anfälle von Kopfschmerzen von drückendem Charakter über den ganzen Kopf verbreitet, die aufhörten, sobald Pat. erbrach. Das Erbrochene schmeckte sauer, war nie dunkel gefärbt.

Seit etwa 3 Jahren traten die Kopfschmerzen öfter und stärker auf, localisirten sich in die Stirngegend. Erbrochen hat sie in dieser Zeit nicht mehr.

Seit September bemerkt Pat. eine langsam, seit einem Monat schneller zunehmende Blässe der Haut. Seit einem Monat besteht auch Herzklopfen und Athemnoth bei jeder geringfügigen Anstrengung, oftmalige Schwindelanfälle bei plötzlichem Aufstehen oder langem Gehen, starke Mattigkeit. Der Appetit ist gut, Stuhl in Ordnung. Die Menses traten in ihrem 17. Lebensjahre ein, waren immer sehr gering und unregelmässig. Fluor hat nie bestanden, ebensowenig Oedeme, oder Schwellung oder Schmerzhaftigkeit der Gelenke, sie hat niemals längere Zeit gehustet, keine Nachtschweisse, kein Potus, keine Lues.

Status praesens vom 18. Januar 1902. Pat. ist mittelgross, von kräftigem Knochenaau, ziemlich gut entwickelter Musculatur und reichlichem Panniculus adiposus. Die Haut ist gräulich-gelb gefärbt, die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blass. —

Spontane Schmerzen in der Stirngegend. Ausser der Blässe ist sonst am Kopf, sowie im Pharynx, Larynx oder der Nase nichts Abnormes nachzuweisen.

Am Halse sind die Lymphdrüsen oder die Schilddrüse nicht vergrössert. Ueber beiden Jugulares ist leises Nonnensausen zu hören.

Der Thorax ist mittellang, gut gewölbt, symmetrisch, Mammae gut entwickelt. Die Athmungsexcursionen sind beiderseits gleich.

Die Percussion des Thorax ergiebt vollen hellen Schall vorne links bis zum oberen Rand der vierten, rechts in der Medioclavicularlinie bis zum oberen Rand der sechsten Rippe, hinten beiderseits bis handbreit unter dem Angulus scapulae. Die Lungenränder sind prompt verschieblich, das Athmungsgeräusch ist überall vesiculär.

Das Manubrium sterni schallt hell. Das Sternum ist ebensowenig wie andere Knochen auf Beklopfen schmerzhaft.

Die Herzdämpfung reicht von der vierten Rippe nach rechts etwas über den linken Sternalrand, nach links bis zur Stelle des etwas verbreiterten, nicht hebenden Spitzenstosses, der sich im V. Intercostalraum etwas unterhalb der Medioclavicularlinie befindet.

Die Auscultation des Herzens ergiebt über der Spitze neben dem ersten Ton ein systolisches blasendes Geräusch und einen reinen diastolischen Ton, über der Pulmonalis denselben Befund, nur dass das Geräusch lauter ist, über der Aorta reine Töne.

Die Arteria radialis verläuft gerade, ihre Wand ist weich, Füllung und Spannung vermindert, die Welle etwas schnellend.

Die Pulsfrequenz schwankt während der Beobachtungsdauer zwischen 70 und 90.

Das Abdomen ist im Niveau des Thorax normal configurirt, nirgends druckempfindlich.

Leber- und Milzdämpfung halten sich in normalen Grenzen. Der Stuhl ist regelmässig. Im Harn sind keine normalen Bestandtheile nachzuweisen.

Motilität, Sensibilität und Reflexe sind normal. Keine Oedeme.

Die Temperaturen schwanken während der Beobachtungszeit zwischen 36,3^{0} und 37,2^{0} (Differenz 0,9^{0}).

Die Blutuntersuchung ergiebt:

19. Januar 1902. 3,25 Millionen Erythrocyten, 5000 Leukocyten, 20pCt. Fleischl, 0,31 Färbeindex.

Am 20. Januar 1902 wird der Pat. nach Freilegung einer Hautvene der Ellenbeuge durch Hautschnitt mittels einer Kraus'schen Venennadel ca. 140 ccm Blut zwecks Analyse entnommen, bevor also die Pat. noch je irgend ein Eisenpräparat genommen hatte. Auch nach der Punction bekommt Pat. kein Eisen, sondern bloss Tct. chinae composita 1,0 pro die.

Am 23. Jannar 1902 ist der Blutbefund folgender: 3,25 Millionen Erythrocyten, 20—22pCt. Fleischl, 0,32 Färbeindex.

Am 29. Januar 3,4 Millionen Erythrocyten, 7000 Leukocyten, zwischen 20 bis 25 pCt. Fleischl, 0,33 Färbeindex.

Der Blutbefund hatte sich also trotz des Aderlasses bei Beobachtung von Bettruhe und entsprechender Ernährung, aber ohne Eisenmedication, nicht geändert. Erst vom 29. Januar ab bekam Pat. Pilulae Blaudii und zwar mit 3 Stück beginnend, jeden Tag um eine Pille steigend.

Am 2. Februar 3,5 Millionen Erythrocyten, 30pCt. Fleisch, 0,43 Färbeindex.

Am 10. Februar 4 Millionen Erythrocyten, 40pCt. Fleischl, 0,5 Färbeindex.

Am 13. Februar 1902 wird Pat. auf eigenes Verlangen gebessert entlassen.

Diagnose: Chlorosis.

Fall III. Leopoldine K., Hilfsarbeiterin. Da von diesem Falle keine vollständige Analyse vorliegt, sondern nur die Bestimmungen der organischen Bestandtheile des Gesammtblutes und des Serums, so will ich von einer Darstellung der Krankheitsgeschichte, die nichts Wesentliches bietet, absehen und nur die Blutbefunde anführen, ich bemerke nur, dass es sich ebenfalls um eine reine Form der Chlorose handelte.



Am 21. November 1901 2,8 Millionen Erythrocyten, 10000 Leukocyten, 35—40 pCt. Fleischl, 0,66 Färbeindex.

Am 22. November 1901 wird mittels Venaepunction 72 g Blut entlert.

Am 24. November 1901 3,2 Millionen Erythrocyten, 45—50 pCt. Fleischl, 0,73 Färbeindex.

Am 2. December 1901 3,3 Mill. Erythrocyten, 50 pCt. Fleischl, 0,76 Färbeindex.

Diagnose: Chlorosis.

Die Analyse des Blutes wurde im Wesentlichen nach Hoppe-Seyler's Methode durchgeführt, die der Aschen nach Bunsen, wobei ich nochmals, wie schon in einer früheren Arbeit betonen möchte, dass die Genauigkeit derselben wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge, nicht den Grad erreichen, der dieser ausgezeichneten Methode zukommt. Insbesondere gilt das für die aus Differenzen berechneten Werthe der anorganischen Bestandtheile der Erythrocyten, wobei sich summirte Fehler mit hohen Zahlen multipliciren.

Im Folgenden sind die Resultate tabellarisch zusammengestellt. Vergleichsanalysen normalen Blutes habe ich nicht aufgenommen, da eine solche nicht genügt und mehrere anzuführen, die Tabellen zu umfangreich machen würde. Sie mögen in meiner Arbeit: Die chemische Zusammensetzung des Blutes bei perniciöser Anämie, diese Zeitschrift, Band 40, nachgesehen werden.

1000 g **Blut** enthalten:

	Chlorose I		Chlorose II		Chlorose III	
Gesammteiweiss		108,040		116,284		140,653
davon						
Hämoglobin	50,649		57,626		73,4	
Albumin	} 53,169		29,607			
Globulin			24,397			
Stroma der Erythrocyten	1,175		0,511			
Fibrin	3,047		4,044			
Fett		4,269		3,473		3,399
Lecithin		1,769		1,715		1,668
Cholesterin		0,544		0,218		0,249
Wasserextract		1,454		1,113		1,988
Alkoholextract		1,019		1,403		1,580
CO_2	0,509		0,660			
SO_3	0,339		0,570			
P_2O_5	0,206		0,228			
Cl	3,271		3,577			
K_2O	1,352		1,625			
Na_2O	2,798		3,284			
CaO	0,257		0,238			
MgO	0,049		0,055			
Fe_2O_3	0,308		0,366		0,466	
	9,089		10,603			
— O (= Cl)	0,736		0,805			
Asche		8,353		9,798		
Trockenrückstand		125,448		134,004		
Wasser		874,552		865,996		



In 100 g Blutasche:

	Chlorose I	Chlorose II	Normal (Jarisch)
Co_2	6,09	6,73	—
SO_3	4,06	5,82	7,11
P_2O_5 . . .	2,46	2,33	8,82
Cl	39,16	36,51	30,74
K_2O	16,19	16,58	26,55
Na_2O . . .	33,50	33,52	24,11
CaO	3,08	2,43	0,90
MgO	0,59	0,56	0,53
Fe_3O_3 . . .	3,69	3,74	8,16
	108,82	108,22	106,92
— O (= Cl)	8,82	8,22	6,92
	100,00	100,00	100,00

1000 g **Serum** enthalten:

	Chlorose I		Chlorose II		Chlorose III
Eiweiss		70,005		69,614	79,780
davon					
Globulin			31,391		
Albumin			38,223		
Fett		4,136		3,124	5.342
Lecithin		1,536		1,601	1,365
Cholesterin		0,662		0.243	0,218
Wasserextract		1,032		1,074	1,746
Alkoholextract		1,254		1,800	1.424
CO_2	0,789		0.664		
SO_3	0,189		0,513		
P_2O_5	0,093		0,144		
Cl	3,322		3,521		
K_2O	0,924		0.643		
Na_2O	3,233		3,834		
CaO	0,335		0,247		
MgO	0,054		0,065		
	8,939		9,631		
— O (= Cl)	0,747		0,792		
Asche		8,192		8,839	
Trockenrückstand		86,817		86,295	
Wasser		913,183		913,705	

In 100 g Serumasche:

	Chlorose I	Chlorose II
CO_2	9,63	7,51
SO_3	2,31	5,80
P_2O_5	1,14	1,63
Cl	40,55	39,84
K_2O	11,28	7,27
Na_2O.	39,46	43,38
CaO	4,09	2,79
MgO	0,66	0,74
	109,12	108,96
— O (= Cl) .	9,12	8,96
	100,00	100,00

Chlorose I.

1000 g Blut bestehen aus:

	Erythrocyten		Plasma	
Eiweiss		51,824		56,216
davon				
Hämoglobin	50,649			
Albumin	—			
Globulin	—			
Stroma der Erythrocyten .	1,175			
Fibrin	—		3,047	
Fett		1,128		3,141
Lecithin		0,705		1,064
Cholesterin		0,041		0,503
Wasserextract		0,670		0,784
Alkoholextract		0,067		0.952
CO_2	—		0,599	
SO_3	—		0,144	
P_2O_5	0,135		0,071	
Cl	0,749		2.522	
K_2O	0,650		0,702	
Na_2O	0,343		2,455	
CaO	0,003		0,254	
MgO	0,008		0,041	
Fe_2O_3	0,308		—	
	2,169		6,788	
— O (= Cl)	0,196		0,567	
Asche		2,027		6,221
Trockenrückstand		56,462		68,881
Wasser		180,988		693,669
		237,450		**762.550**

Chlorose II.

1000 g Blut bestehen aus:

	Erythrocyten		Plasma	
Eiweiss		58,137		58,147
davon				
Oxyhämoglobin	57,626		—	
Albumin	—		29,706	
Globulin	—		24,397	
Stroma der Erythrocyten	0,511		—	
Fibrin	—		4,044	
Fett		1,045		2,428
Lecithin		0,471		1,244
Cholesterin		0,029		0,189
Wasserextract		0,278		0.835
Alkoholextract		0,004		1,399
CO_2	0,054		0,516	
SO_3	0,171		0,399	
P_2O_5	0,116		0,112	
Cl	0,841		2,736	
K_2O	1,125		0,500	
Na_2O	0,304		2,980	
CaO	0,046		0,192	
MgO	0,004		0,051	
Fe_2O_3	0,366		—	
	3,027		7,486	
— O (= Cl)	0,189		0,616	
Asche		2,838		6,870
Trockenrückstand		62,802		71,112
Wasser		155,968		710,118
		218,770		**781,230**

Daraus ergiebt sich für die Zusammensetzung von

1000 g Erythrocyten:

	Chlorose I		Chlorose II	
Eiweiss		218,25		265,75
davon				
Oxyhämoglobin	213,30		263,41	
Sonstige Eiweisskörper	4,95		2,34	
Fett		4,75		4,78
Lecithin		2,97		2,15
Cholesterin		0,17		0.13
Wasserextract		2,82		1.27
Alkoholextract		0,28		0,02
CO_2	—		0,25	
SO_3	—		0,78	
P_2O_5	0,57		0,53	
Cl	3,16		3,84	
K_2O	2,74		5,24	
	Latus			

	Chlorose I		Chlorose II	
	Transport			
Na_2O	1,44		1,39	
CaO	0,01		0,21	
MgO	0,03		0,02	
Fe_2O_3	1,30		1,67	
	9,25		13,83	
$- O = Cl$	0,71		0,86	
Asche		8,54		12,97
Trockensubstanz		237,78		287,07
Wasser		762,22		712,93

Aus den vorstehenden Zahlen ist zu ersehen, dass das chlorotische Blut recht auffallende Veränderungen aufweist, und es ist nur zu bedauern, dass keine vollständigen Analysen normalen Menschenblutes vorliegen, so dass wir heute ausser den unvollständigen Analysen C. Schmidt's[1]) nur die von Hoppe-Seyler[2]) ausgeführten Blutanalysen je eines Falles von Chylurie und Melanosarcom als Vergleichsanalysen benutzen können, deren Blut vom Analytiker für normal zusammengesetzt erklärt wird. Und doch wird man dieser Erklärung nicht ohne Weiteres beipflichten können, da einerseits zwischen den beiden Analysen recht erhebliche Differenzen und zwar, wie es scheint, beim Serum zu Ungunsten des chylurischen, bei den Erythrocyten zu Ungunsten derjenigen des Melanosarcomfalles bestehen und andererseits diese letztere Erkrankung unzweifelhaft schwere Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung setzt, die auch in ihren Anfängen für die Zusammensetzung des Blutes nicht gleichgültig sein können oder wenigstens nicht als gleichgültig so lange anzusehen sind, als der Beweis dafür durch Vergleich mit einem normalen Blute fehlt. Und für das Blut des Chyluriefalles (es handelt sich um einen Fall europäischer, nicht parasitärer Chylurie), das doch von vornherein eher als normal zusammengesetzt vermuthet werden könnte, ist es unzweifelhaft, dass das Serum ein hydrämisches ist, wie der Vergleich mit Hammarsten's Analysen des normalen Serums lehrt. Soweit es also bei dieser Sachlage möglich ist, will ich die Verschiedenheiten in der Zusammensetzung des chlorotischen Blutes gegenüber der des normalen hervorzuheben.

Das Serum

weist recht geringe Veränderungen auf. In den zwei schwereren Fällen (I. und II.) ist der Eiweissgehalt um 1 pCt. herabgesetzt, das Verhält-

1) Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig 1850.

2) Chylurie, Medic. chemische Untersuchungen. Heft 4. 1869. — Melanosarcom, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XV. 1891.

niss zwischen Albumin und Globulin jedoch bewegt sich in normalen Grenzen, im Gegensatze zur perniciösen Anaemie, wo bei einem fast normal hohen Albumingehalt der Globulingehalt exorbitant niedrig ist.

Auffallend ist der hohe Gehalt des Serums an Fett, der wohl in Einklang zu bringen ist mit der allgemeinen Adipositas der chlorotischen Mädchen, die wohl immer da ist, ausgenommen dann, wenn durch allzustark in den Vordergrund tretende gastrische Erscheinungen die Nahrungsaufnahme gehemmt wird, oder aber wenn Complicationen (besonders Tuberculose) vorliegt. Bei perniciöser Anaemie ist im Gegensatz dazu, entsprechend dem malignen Charakter dieser Krankheit und der gestörten Fettresorption, wenigstens im letzten Stadium, in welchem ich das Blut zur Analyse entnahm, der Fettgehalt sehr gering.

Der Lecithingehalt des Serums ist in allen drei Fällen etwas vermindert, noch mehr der Phosphorsäuregehalt der Asche, den ich mit dem Lecithingehalt in Parallele stellen möchte. Die Verminderung dieser beiden Bestandtheile im Serum scheint mir vor allem dagegen zu sprechen, dass ein einigermaassen stärkerer oder schnellerer Zerfall von Erythrocyten (das Lecithin ist einer der Hauptbestandtheile derselben) statthat, denn dann müssten diese Substanzen im Serum in vermehrter Menge zu finden sein; damit im Einklang sind auch die niederen Werthe der Extractivstoffe.

Aus den Mengenverhältnissen der Aschenbestandtheile ist blos die Vermehrung des CaO und MgO hervorzuheben. Ein Gleiches habe ich im lymphämischen und perniciös-anämischen Blute gefunden.

Die Erythrocyten

weisen bedeutendere Veränderungen auf.

Das Oxyhaemoglobin, dessen quantitative Bestimmung mittelst des Haemospectrophotometers im Falle I von mir selbst, in den beiden anderen Fällen von Herrn Docenten Dr. R. R. v. Zeynek, dem ich hierfür meinen besten Dank sage, vorgenommen wurde, ist in allen drei Fällen erheblich vermindert. In Gewichtsprocenten ausgedrückt betragen die Haemoglobinwerthe im Fall I 36 pCt., im Fall II 41 pCt. und im Fall III 52 pCt. des Normalen (i. e. 14 g in 100 g Blut).

Den spectrophotometrisch gefundenen Haemoglobinwerthen entsprechen unter der Annahme, dass das menschliche Haemoglobin 0,6 pCt. $Fe_2O_3 = 0 \cdot 42$ pCt. Fe enthält, folgende Fe_2O_3 Werthe:

Fall I — 0 · 330 g aus dem Haemoglobingehalt ber. gegenüber 0 · 308 g
Fall II — 0 · 345 g „ „ „ „ „ 0 · 366 g
Fall III — 0 · 443 g „ „ „ „ „ 0 · 466 g

welch' letztere Werthe die direkte Eisenbestimmung in der Asche ergab.

Die Differenz zwischen den Hämoglobin-Eisenwerthen und den direkt gefundenen ist im ersten Falle zufällig sehr klein, in den beiden andern



Fällen beträgt sie jedoch ca. 5 pCt. und es erhebt sich die Frage, ob diese Differenz nur in Versuchsfehlern begründet ist oder nicht.

Fall I: Aus 36,9899 g Blut wurden 0,0114 g Eisenoxyd erhalten, dem Haemoglobin allein würden 0,0112 g Fe_2O_3 entsprechen, die Differenz wäre 0,0002 g, also innerhalb die Versuchsfehlergrenzen fallend.

Fall II: Aus 29,9335 g Blut wurden 0,0106 g Fe_2O_3 erhalten, dem Haemoglobin dieser Blutmenge würden 0,0100 g Fe_2O_3 entsprechen. Auch diese Differenz von 0,0006 g Fe_2O_3 kann blosser Versuchsfehler sein, wenn man die Complicirtheit der Bunsen'schen Methode und die kleine Substanzmenge bedenkt.

Fall III: 29,3809 g Blut gaben 0,0137 g Fe_2O_3, dem Haemoglobin dieser Blutmenge würden 0,0130 g Fe_2O_3 entsprechen. Die Differenz beträgt 0,0007 g. Da diese Differenz nach der im Ludwig'schen Laboratorium ausgearbeiteten einfachen Methode (Fällung des Fe_2O_3 aus salzsaurer Lösung nach Zusatz von Chlorzink mittelst Ferrocyankalium) ausgeführt wurde, so scheint mir diese Differenz als blosser Versuchsfehler doch zu hoch, und ich muss daher (unter dem Vorbehalt der Richtigkeit des oben angeführten Eisengehaltes des menschlichen Haemoglobins) zugeben, dass im chlorotischen Blute neben dem Haemoglobineisen noch ganz geringe Eisenmengen anderer Provenienz vorhanden seien[1]. Diese letzteren Eisenverbindungen müssen aber in den Erythrocyten vorhanden sein, da das Serum in allen drei Fällen quantitativ bestimmbare Eisenmengen nicht enthielt. Ausdrücklich muss betont werden, dass meine Patientinnen soweit eruirbar, niemals, sicher aber nicht durch 10 Tage vor der Blutentnahme eisenhaltige Medicamente bekamen, sodass vielleicht damit die vorliegenden so niedrigen Werthe für das nicht dem Haemoglobin entstammende Eisen zu erklären wären. Ob es aber auf diese Weise, i. e durch Eisenzufuhr, möglich ist, dass das Gesammteisen des chlorotischen Blutes viel höhere Werthe erreicht, als dem Haemoglobingehalte entspricht, oder anders ausgedrückt, im Blute Eisenverbindungen in solcher Menge auftreten, dass ihr Eisen an Menge einen grossen Bruchtheil des Gesammteisens des Blutes bildet, wie Biernacki[2]) gefunden haben will, kann ich auf Grund meiner Analysen nicht entscheiden, aber auch nicht für wahrscheinlich halten.

Wenn aber Biernacki behauptet, das Wesen der chlorotischen Blutveränderung beruhe nicht auf der Verringerung des Haemoglobins, sondern auf der Abnahme der Eiweisskörper, so muss ich mich auf Grund der vorliegenden Haemoglobinbestimmungen, die nach der ganz einwands-

1) Eine Annahme, die für die anderen Fälle auch dann gelten würde, wenn der Eisengehalt des menschlichen Hämoglobins nicht, wie oben angenommen, 0,42 pCt. Fe, sondern, wie von anderen Autoren behauptet wird, 0,34 pCt. beträgt.

2) Zeitschrift für klin. Medicin. 1894. Bd. XXIV. S. 484.

freien Methode von Hüfner mittelst des Haemospectrophotometers z. Th. von mir selbst, z. Th. von Herrn Docenten Dr. v. Zeynek, ausgeführt wurden, sowie der Eiweissbestimmungen ganz dedicirt gegen Biernacki aussprechen und die Behauptung aufstellen, dass das Wesen der chlorotischen Blutveränderung in der Haemoglobinverarmung liegt.

Hoppe-Seyler fand für die Erythrocyten des Melanosarkomblutes, dass die Eiweissstoffe derselben exclusive Haemoglobin etwa 0,2 pCt. des Haemoglobins betrugen, während sie in unseren Fällen 1—2 pCt., also das 5—10 fache ausmachen.

Welches Verhältniss sich mehr der Norm nähert, ist wegen des Mangels an Vergleichsanalysen wirklich normalen Blutes nicht zu sagen.

Fett und Lecithin, ebenso wie die Aschenbestandtheile erscheinen vermehrt, Cholesterin und die Extractivstoffe vermindert.

Das Eisen ist fast proportional dem Haemoglobingehalt vermindert, wie oben auseinandergesetzt.

Was den Wassergehalt der Erythrocytensubstanz betrifft, so ist derselbe erhöht, „Hypalbuminaemia rubra" nach Jaksch[1]), und war fast proportional der Erniedrigung des Haemoglobingehaltes, so dass, wenn ich mich so ausdrücken dürfte, das Haemoglobin durch Flüssigkeit ersetzt erscheint. Mit andern Worten, das Gewict eines rothen Blutkörperchens bei Chlorose ist ungefähr das eines normalen, es wäre aber erheblich kleiner, wenn die Erythrocytensubstanz normalen Wassergehalt hätte.

Nun sei es mir noch erlaubt, damit ganz kurz die Zusammensetzung der Erythrocyten bei perniciöser Anaemie zu vergleichen. Der erste Unterschied liegt in den Gewichtsverhältnissen eines einzelnen Erythrocyten. Bei perniciöser Anaemie ist der Erythrocyt im Durchschnitt 2—$2^1/_2$ mal so schwer als der normale, der chlorotische Erythrocyt hat ungefähr das Gewicht eines normalen. Damit in Uebereinstimmung ist zweitens das Gewicht der trockenen Eiweissubstanzen eines einzelnen Erythrocyten bei perniciöser Anaemie nochmal so gross als der eines normalen, „Hyperalbuminaemia rubra" (v. Jaksch), eine „Megalocytose" auch vom chemischen Standpunkte aus, während bei Chlorose der Eiweissgehalt des einzelnen Erythrocyten und zwar annähernd proportional der Verminderung des Haemoglobins vermindert ist.

Drittens ist bei perniciöser Anaemie der Lecithin- und Phosphorsäuregehalt der Substanz der rothen Blutkörperchen viel beträchtlicher vermehrt als bei Chlorose, wo er sich vielleicht sogar in normalen Grenzen bewegt.

Viertens sind die Extractivstoffe in ihrer Menge bei Chlorose etwas vermindert, bei perniciöser Anaemie hingegen beträchtlich vermehrt.

Fünftens endlich ist der Eisengehalt bei perniciöser Anaemie um ein

1) Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XXIV. 1894.



Beträchtliches höher als dem Hämoglobingehalt entspricht, es sind also neben dem Haemoglobin eisenhaltige Verbindungen, die dem normalen Blute nicht zukommen, vorhanden, während bei Chlorose der Eisengehalt dem Haemoglobingehalt vielleicht genau entspricht, jedenfalls aber nur um ein sehr Geringes höher ist.

Aus dem Vorstehenden ist zu ersehen, wie geringfügig die Veränderungen bei der Chlorose sind, wo in ein nahezu normal zusammengesetztes resp. etwas eiweissreicheres Stroma blos weniger Haemoglobin eingelagert ist, im Gegensatze zur perniciösen Anaemie, bei welcher nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Veränderungen der Zusammensetzung einen andern Typus erzeugen, der vielleicht, wie ich in der citirten Arbeit ausgesprochen habe, in der Globulinverarmung des Blutes seine Ursache hat, während die wesentliche Veränderung des chlorotischen Blutes Haemoglobinverarmung ist.

Noch wäre des Fibrins zu gedenken, dass an Menge im I. Fall einen hochnormalen, im II. Fall sicher einen erhöhten Werth aufweist, ganz in Uebereinstimmung mit der klinischen Erfahrung, nach welcher bei Chlorose Symptome hämorrhagischer Diathese wenigstens in reinen Fällen wohl noch nicht beobachtet wurden, wohl aber, und zwar gar nicht selten Venen-Thrombenbildung, als deren Ursache bei dem hohen oder erhöhten Fibringehalt und der normal schnell erfolgenden Gerinnung, sowie bei intercurrent herabgesetzter Herzaction, wohl verfettete Stellen der Intima der Venen gelten mögen, wie solche bei Sectionen Chlorotischer oft, meist in kleiner Ausdehnung aber in multipler Zahl an der Intima der Arterien anatomisch nachgewiesen wurden. Auch da ist wieder ein Gegensatz zur perniciösen Anaemie zu constatiren, bei welcher der Fibringehalt absolut vermindert ist.

Die Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung, die

das Blut

als Ganzes aufweist, sind etwa folgende:

1. Die Menge der Eiweisskörper ist vermindert, in Folge der Verminderung des Haemoglobins, das Verhältniss von Albumin zu Globulin normal, der Fibringehalt erhöht.

2. Der Fettgehalt ist beträchtlich erhöht sowohl im Serum als in den Erythrocyten, das Lecithin ist im Gesammtblute sowie im Serum vermindert, während es in den Erythrocyten vermehrt erscheint. Der Cholesteringehalt ist im Blute sowie im Serum und in den Erythrocyten vermindert.

3. Von den Aschenbestandtheilen ist Phosphorsäure, Kalium und Eisen erheblich vermindert wegen des reducirten Gehaltes an Erythrocyten, Calcium und Magnesium sind vermehrt. Die Vermehrung des Chlornatriums ist nur eine scheinbare, da das chlorotische Blut einen



höheren Procentsatz Serum (auf 1000 g Blut 760—780 g Serum gegen 500—650 g Serum im normalen Blute) hat als ein normales Blut; der Chlornatriumgehalt des Serums ist aber nicht erhöht.

Zum Schlusse will ich noch versuchen, aus den vorliegenden Resultaten der Blutanalyse Argumente zu finden, welche für die principielle Frage zu brauchen wären, ob es sich bei der Chlorose um einen erhöhten Blutkörperchenzerfall oder aber, wie zuerst Immermann und mit ihm wohl alle anderen Autoren, insbesondere aber auch von v. Noorden angenommen haben, um mangelhafte Neubildung von Erythrocyten handelt.

Gegen erhöhten Blutkörperchenzerfall spricht folgendes:

1. Dass im Serum von jenen Bestandtheilen, welche auch Hauptbestandtheile der Erythrocyten sind, das Lecithin und die Phosphorsäure vermindert sind. Eine Verminderung des Lecithins bei reichlicherem Freiwerden derselben durch Zerfall von Blutkörperchen, wäre um so auffallender, als das chlorotische Blut fettige Substanzen viel schwerer verbrennen zu können scheint, wie man aus dem constant hohen Fettgehalt entnehmen kann.

2. Dass das Serum frei ist von quantitativ bestimmbaren Eisenmengen. Wenigstens habe ich bei der Analyse des Blutes bei perniciöser Anaemie, in welchem, wie aus dem Vorkommen eines Oxydationsproductes des Farbstoffcomplexes des Haemoglobins, des Bilirubins, im Serum zu schliessen ist, vermehrter Zerfall von rothen Blutkörperchen so gut wie sicher ist, im Serum quantitativ wohl bestimmbare Eisenmengen nachweisen können.

3. Dass die Erythrocytensubstanz sehr arm an Extractivstoffen ist.

Von Befunden, die für erhöhten Zerfall von Blutkörperchen anzuführen wären, ist

1. Des hohen Kaliumgehaltes des Serums zu erwähnen. Dass da aber andere Verhältnisse mindestens mitspielen müssten, ist daraus zu entnehmen, dass gerade das Kalium als leicht diffusible und leicht durch die Nieren ausscheidbare Substanz wohl am allerwenigsten blos durch reichlicheres Freiwerden im Organismus in vermehrter Menge im Serum zu vermuthen wäre.

2. könnte der hohe Fettgehalt der Erythrocytensubstanz dafür ins Feld geführt werden. Es ist mir nicht möglich, wegen Mangel an Vergleichsanalysen diesen in irgend einer Weise zu deuten. Vor Allem ist aber zu erwägen, dass mit den analysirten Erythrocyten wohl alle Leukocyten und insbesondere auch alle durch das Centrifugiren mitgerissenen Fetttröpfchen des Serums mit analysirt wurden, so dass ich bei dem hohen Fettgehalt des Serums geneigt bin, den relativ genommen hohen Fettgehalt der Erythrocyten ausschliesslich darauf zurückzuführen, um so mehr, als in den ca. 50 ccm Blut, dessen Erythrocyten analysirt

wurden, auf diese blos 0,05 g Fett entfielen, eine Menge, die absolut so gering ist, dass sie einem solchen Fehler wohl ihre Entstehung verdanken kann.

Belege.

Fall I.

1. Analyse des Gesammtblutes.

36,9899 g Blut gaben: 3,9964 g Eiweiss,
0,0538 g Wasserextract,
0,0377 g Alkoholextract,
0,2434 g Aetherextract,
davon 0,0201 g unverseifbare Substanz,
0,0090 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend
0,0654 g Lecithin,
0,2734 g wasserlösliche Asche,
0,0339 g wasserunlösliche Asche.

Die wasserlösliche Asche wurde in 250 ccm Wasser gelöst und je 50 ccm verwendet.

Die 1. Portion verbrauchte 6,8 ccm Silberlösung (1 ccm = 0,003558 g Cl), entsprechend 0,0242 g Cl. — Die 2. Portion ergab 0,0044 g $BaSO_4$, entspr. 0,0015 g SO_3, 0,0550 g Chloride und 0,0521 g K_2PtCl_6, entsprechend 0,0159 g KCl, 0,0391 g NaCl, 0,0100 g K_2O, 0,0207 g Na_2O.

Die wasserunlösliche Asche gab:

0,0114 g Fe_2O_3,
0,0095 g CaO,
0,0049 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0018 g MgO,
0,0120 g $Mg_2P_2O_7$, „ 0,0076 g P_2O_5,
0,0073 g $BaSO_4$, „ 0,0025 g SO_3.

In 36,9899 g Blut also:

CO_2	0,0178	CO_2	0,0011
SO_3	0,0075	SO_3	0,0025
P_2O_5	Spur	P_2O_5	0,0076
Cl	0,1210	CaO	0,0095
K_2O	0,0500	MgO	0,0018
Na_2O	0,1035	Fe_2O_3	0,0114
CaO	Spur	wasserunlösl. Asche	0,0339
	0,2998		
— O (= Cl)	0,0272		
wasserlösl. Asche	0,2726		

Aequivalente:

CO_2	0,79	K_2O	1,06	CaO	0,34	CO_2	0,05
SO_3	0,19	Na_2O	3,34	MgO	0,09	SO_4	0,06
Cl	3,42		4,40		0,43	P_2O_5	0,32
	4,40						0,43

2. Fibrinbestimmung.

11,8166 g Blut gaben 0,0360 g Fibrin.



3. Hämoglobinbestimmung (mittelst Spectrophotometers nach Hüfner).

11,8166 g Blut in 350 ccm Wasser unter Na_2CO_3-Zusatz gelöst:

$\varphi = 76{,}2^\circ$	$\varphi' = 77{,}2^\circ$
$\varepsilon = -2\lg\cos\varphi = 0{,}82342$	$\varepsilon' = -2\lg\cos\varphi' = 1{,}30906$
$(A = 0{,}002070)$	$(A' = 0{,}001312)$
$c = \varepsilon A = 0{,}00170$	$c' = \varepsilon' A' = 0{,}00172$

Mittel: 0,00171.

In 11,8166 g Blut daher 0,5985 g Oxyhämoglobin.

4. Erythrocytenbestimmung.

46,5056 g Blut werden in einem Gefäss mit etwas oxalsaurem Ammonium aufgefangen. Nachdem die Erythrocyten durch Centrifugiren sich genügend abgesetzt haben, wird das Plasma ohne Verlust an Erythrocyten abgegossen, der Erythrocytenbrei mit einer ClNa-Lösung, die 1 Theil concentr. ClNa-Lösung auf 9 Theile Wasser enthält, aufgeschwemmt, abermals centrifugirt und dieses Verfahren noch zweimal wiederholt. Der so gewonnene Brei von gewaschenen Erythrocyten aus 46,5056 g Blut giebt 2,4101 g Eiweiss.

5. Analyse des Serums.

25,9753 g Serum gaben: 1,8184 g Eiweiss,
0,0268 g Wasserextract,
0,0325 g Alkoholextract,
0,1644 g Aetherextract,
davon 0,0172 g Cholesterin,
0,0055 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend
0,0399 g Lecithin.
0,1946 g wasserlösliche Asche,
0,0185 g wasserunlösliche Asche.

Die wasserlösliche Asche wurde in 250 ccm Wasser gelöst und je 50 ccm verwendet.

Die 1. Portion gab: 0,0003 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0002 g P_2O_5. — Die 2. Portion verbrauchte 4,85 ccm Silberlösung (1 ccm = 0,003558 g Cl), entsprechend 0,0173 g Cl. — Die 3. Portion gab 0,0022 g $BaSO_4$, entsprechend 0,0007 g SO_3, 0,0395 g Chloride und 0,0251 g K_2PtCl_6, entsprechend 0.0077 g KCl, 0,0318 g NaCl, 0,0048 g K_2O, 0,0168 g Na_2O.

Die wasserunlösliche Asche gab:

0,0087 g CaO,
0,0039 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0014 g MgO,
0,0022 g $Mg_2P_2O_7$, „ 0,0014 g P_2O_5,
0,0040 g $BaSO_4$, „ 0,0014 g SO_3.

In 25,9753 g Serum also:

CO_2	0,0145	CO_2	0,0060
SO_3	0,0035	SO_3	0,0014
P_2O_5	0,0010	P_2O_5	0.0014
Cl	0,0863	CaO	0,0087
K_2O	0,0240	MgO	0,0014
Na_2O	0,0840	wasserunlösl. Asche	0,0189
	0,2133		
— O (= Cl)	0,0194		
wasserlösl. Asche	0,1939		



Aequivalente:

CO_2	0,66	K_2O	0,51	CaO	0,31	CO_2	0,28
SO_3	0,08	Na_2O	2,71	MgO	0,07	SO_3	0,04
P_2O_5	0,04		3,22		0,38	P_2O_5	0,06
Cl	2,44						0,38
	3,22						

Fall II.

1. Analyse des Gesammtblutes.

28,9335 g Blut gaben: 3,3645 g Eiweiss,
0,0322 g Wasserextract,
0,0406 g Alkoholextract,
0,1584 g Aetherextract,
davon 0,0063 g Cholesterin,
0,0071 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend
0,0516 g Lecithin.
0,2574 g wasserlösliche Asche,
0,0295 g wasserunlösliche Asche.

Die wasserlösliche Asche wurde in 250 ccm gelöst und je 50 ccm verwendet. Die 1. Portion verbrauchte 5,8 ccm Silberlösung (1 ccm = 0,003568 g Cl) entsprechend 0,0207 g Cl. — Die 2. Portion gab 0,0084 g $BaSO_4$, entsprechend 0,0029 g SO_3, 0,0508 g Chloride und 0,0487 g K_2PtCl_6, entspr. 0,0149 g KCl, 0,0359 g NaCl, entsprechend 0,0094 g K_2O und 0,0090 g Na_2O. Die 3. Portion gab eine Spur P_2O_5.

Die wasserunlösliche Asche gab:

0,0106 g Fe_2O_3,
0,0069 g CaO,
0,0044 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0016 g MgO,
0,0103 g $Mg_2P_2O_7$, „ 0,0066 g P_2O_5
0,0050 g $BaSO_4$, „ 0,0020 g SO_3.

In 28,9335 g Blut also:

CO_2	0,0191	SO_3	0,0020
SO_3	0,0145	P_2O_5	0,0066
P_2O_5	Spur	CaO	0,0069
Cl	0,1035	MgO	0,0016
K_2O	0,0470	Fe_2O_3	0,0106
Na_2O	0,0950	wasserunlösl. Asche	0,0277
	0,2791		
— O (= Cl)	0,0233		
wasserlösl. Asche	0,2558		

Aequivalente:

CO_2	0,78	K_2O	1,00	SO_3	0,05	CaO	0,25
SO_3	0,36	Na_2O	3,07	P_2O_5	0,28	MgO	0,08
Cl	2,93		4,07		0,33		0,33
	4,07						

2. Fibrinbestimmung.

10,2876 g Blut gaben 0,0416 g Fibrin.



3. Oxyhämoglobinbestimmung (mittelst des Spectrophotometers von Hüfner).

2,4745 g Blut in 250 ccm gelöst.

$\varphi = 42{,}95^0$	$\varphi' = 53{,}01^0$
$\varepsilon = -2 \log\cos\varphi = 0{,}27104$	$\varepsilon' = -2 \log\cos\varphi' = 0{,}44128$
$A = 0{,}002070$	$A' = 0{,}001312$
$c = \varepsilon A = 0{,}0005618$	$c' = \varepsilon' A' = 0{,}0005789$

Mittel = 0,0005704.

In 2,4745 g Blut daher 0,1426 g Oxyhämoglobin.

Diese Bestimmung verdanke ich der Güte des Herrn Doc. Dr. R. R. v. Zeynek.

4. Globulinbestimmung.

20,3479 g Plasma gaben 0,6413 g Globulin.

5. Erythrocytenbestimmung.

Die Erythrocyten (mit ClNa-Lösung gewaschen) aus 51,5643 g Blut gaben 2,9978 g Eiweiss.

6. Analyse des Serums.

26,3439 g Serum gaben: 1,8339 g Eiweiss,
0,0283 g Wasserextract,
0,0476 g Alkoholextract,
0,1309 g Aetherextract,
davon 0,0064 g Cholesterin,
0,0058 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend
0,0422 g Lecithin.
0,2186 g wasserlösliche Asche,
0,0196 g wasserunlösliche Asche.

Die wasserlösliche Asche wurde in 250 ccm Wasser gelöst und je 50 ccm verwendet.

Die 1. Portion verbrauchte 5,2 ccm Silberlösung (1 ccm = 0,003568 g Cl), entsprechend 0,0186 g Cl. — Die 2. Portion gab 0,0049 g $BaSO_4$, entsprechend 0.0017 g SO_3, 0,0435 g Chloride und 0,0178 g K_2PtCl_6, entsprechend 0,0054 g KCl, 0,0381 g NaCl, 0,0034 g K_2O, 0,0202 g Na_2O.

Die wasserunlösliche Asche gab:

0,0065 g CaO,
0,0047 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0017 g MgO,
0,0060 g $Mg_2P_2O_7$, „ 0,0038 g P_2O_5,
0.0145 g $BaSO_4$, „ 0,0050 g SO_3.

In 26,3439 g Serum also:

CO_2	0.0172	CO_2	0,0003
SO_3	0,0085	SO_3	0,0050
Cl	0.0928	P_2O_5	0,0038
K_2O	0,0170	CaO	0,0065
Na_2O	0.1010	MgO	0,0016
	0,2365	wasserunlösl. Asche	0,0173
— O (= Cl)	0,0209		
wasserlösl. Asche	0,2156		

Aequivalente:

CO_2	0,78	K_2O	0,36	CaO	0,23	CO_2	0.03
SO_3	0,21	Na_2O	3,26	MgO	0,09	SO_3	0,13
Cl	2,63		3,62		0,32	P_2O_5	0,16
	3,62						0,32



Fall III.

1. Gesammtblut.

35,3110 g Blut gaben: 4,9666 g Eiweiss,
0,0702 g Wasserextract,
0,0558 g Alkoholextract,
0,1877 g Aetherextract,
davon 0,0088 g Cholesterin,
0,0043 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend
0,0589 g Lecithin.

29,3809 g Blut geben 0,0137 g Fe_2O_3.

2. Oxyhämoglobinbestimmung

mittelst des Hüfner'schen Spectrophotometers (Doc. Dr. v. Zeynek).

1,5055 g Blut werden in 250 ccm gelöst.

$\varphi = 40{,}0^0$ $\varphi' = 49{,}2^0$
$\varepsilon = 0{,}23148$ $\varepsilon' = 0{,}36964$
$c = 0{,}000479$ $c' = 0{,}000485$

Mittel = 0,000482.

1,5055 g Blut enthalten 0,1105 g Oxyhämoglobin.

3. Serum.

20,2181 g Serum gaben: 1,6130 g Eiweiss,
0,0353 g Wasserextract,
0,0288 g Alkoholextract,
0,1200 g Aetherextract,
davon 0,0044 g Cholesterin,
0,0038 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend
0,0276 g Lecithin.

XII.

Ein Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit.

Von

Dr. **Benno Lewy**, Berlin.

Zu der geringen Zahl der bisher beschriebenen Fälle von Adams-Stokes'-scher Krankheit bin ich in der Lage, im Folgenden eine neue Beobachtung hinzuzufügen.

Unter der zuerst von Adams[1]) und nach ihm von Stokes[2]) beschriebenen und deshalb nach diesen beiden Forschern benannten Krankheit versteht man bekanntlich eine Erkrankung, bei der es zu Anfällen von Pulsverlangsamung mit gleichzeitigem Verlust des Bewusstseins nebst Auftreten von Krampfanfällen und Athemstörungen kommt. In den beiden letzten Jahren sind zwei hierher gehörige Fälle beschrieben worden, und zwar der eine von W. His junior im 64. Band des Archivs für klin. Medicin[3]), der zweite von August Hoffmann im 41. Band der vorliegenden Zeitschrift[4]).

His beobachtete seinen, einen 54jährigen Arbeiter betreffenden Fall fast 2 Monate hindurch im Krankenhause St. Jacob in Leipzig; der Pat. verliess dann die Klinik und starb 3 Monate später; die Section wurde leider verweigert. In dem von Hoffmann beschriebenen Falle handelte es sich um ein 23jähriges Mädchen, welches schon seit 3 Jahren an der Krankheit litt; die Kranke wurde von Hoffmann 4 Monate hindurch beobachtet und gebessert aus der Behandlung entlassen.

Hoffmann fügt der Beschreibung seines Falles eine eingehende Literaturübersicht hinzu, so dass es sich für mich erübrigt, eine solche zu geben. Wie sich zeigen wird, bot der von mir beobachtete Fall mehrere Abweichungen dar gegenüber den bisher beschriebenen Fällen.

Es handelte sich bei meiner Beobachtung um einen 73jährigen, bis dahin sehr rüstigen Herrn, der früher stets gesund gewesen war. Pat. war ein sehr eifriger, mit

1) Dublin Hosp. Reports. 1827.

2) The diseases of the heart and the aorta. Dublin 1854. Fall 33.

3) Ein Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit mit ungleichzeitigem Schlagen der Vorhöfe und Herzkammern (Herzblock).

4) Zur Kenntniss der Adams-Stokes'schen Krankheit.

grossem Erfolge thätiger Geschäftsmann gewesen und hatte sich seit einigen Jahren zur Ruhe gesetzt. 2 Jahre vor der hier zu schildernden Erkrankung zog er sich eine Fractur des rechten äusseren Knöchels zu, die mit starker Callusbildung, aber ohne Functionsstörung heilte. Im October 1900 wurde am rechten Auge eine senile Cataract operirt; Pat. brachte bei dieser Gelegenheit längere Zeit im Dunkelzimmer zu und wurde hierdurch, sowie durch den Umstand, dass die Klinik, in der die Operation vorgenommen wurde, sehr dem Strassenlärm ausgesetzt war, in eine einigermaassen depressive Stimmung versetzt. — Nach seiner Entlassung aus der Augenklinik befand sich der alte Herr im Wesentlichen wohl, jedoch traten im November und December 1900 bereits einige Anfälle auf, die nach den Schilderungen der Angehörigen als den später von mir selbst beobachteten durchaus gleichartig aufzufassen sind. Mitten im Schlafe begann der Kranke zu röcheln und bewegte die Glieder krampfhaft. Derartige Anfälle traten 3 oder 4 auf; da aber sonst keine Beschwerden bestanden, so wurde diesen Anfällen weiter keine Bedeutung beigelegt.

Am Abend des 2. Januar 1901 wurde ich zu dem mir bis dahin unbekannten Kranken gerufen, weil derselbe hingefallen sei und heftig aus der Nase blute.

Ich fand einen gut genährten, stattlichen, seinem Alter entsprechend aussehenden Herrn, der bei voller Besinnung war und zunächst nichts Krankhaftes erkennen liess. Puls 80, von sehr guter Spannung; Radialarterie nur ganz wenig rigide, gerade andeutungsweise, eher weicher, als es dem Alter des Kranken entsprach. — Mir wurde erzählt: der alte Herr sei plötzlich ohnmächtig umgefallen und habe sich dabei die Nase blutig geschlagen; bei diesem Unfall sei ziemlich reichlich Blut aus der Nase geflossen. Die Untersuchung der Nase ergab nichts bemerkenswerthes; die Blutung stand bereits, zur Fractur eines Nasenknochens war es nicht gekommen. Pat. muss sich jedoch ziemlich heftig aufgeschlagen haben, wie die am folgenden Morgen sichtbare blutige Infiltration der die Nase und die Augen umgebenden Gesichtshaut darthat.

Während der Untersuchung der Nase fiel mir an dem Pat. die Kälte seiner Hände auf. Ich veranlasste ihn deshalb alsbald das Bett aufzusuchen. Während des Ausziehens der Kleider kam es ganz unvermittelt — ich controlirte den Puls fortwährend — zu einem eigenthümlichen Anfalle: Der Puls setzte vollständig aus; der Pat. verlor dabei das Bewusstsein, athmete röchelnd und schwer, streckte die Gliedmaassen krampfhaft aus — nach etwa 20 Secunden setzte der Puls wieder voll und kräftig ein, Pat. blickte erstaunt um sich und schien gar nicht zu wissen, was mit ihm geschehen war. Nachdem der Kranke ins Bett gebracht war, erhielt er eine Einspritzung von Ol. camphoratum. Unmittelbar darnach erneuerte sich der soeben beschriebene Anfall; ich konnte während desselben das Herz auscultiren und feststellen, dass die Herztöne vollständig ausblieben, so lange der Puls aussetzte[1]). Während des Aussetzens des Pulses zeigte sich deutliche Cyanose. Nach etwa 20 Secunden setzte der Puls wieder ein und zwar diesmal langsam und zögernd, um bald wieder voll und kräftig, mit 72 Schlägen in der Minute, zu werden. Unmittelbar nach Beendigung des Anfalles erwies sich die Herzdämpfung als nicht vergrössert; sie nahm den sonst beim gesunden zu findenden Bereich ein. — Gleichzeitig mit dem Aussetzen des Pulses kam es, was bei dem ersten Anfalle an dem noch bekleideten Patienten wohl der Beobachtung entgangen war, zu einer profusen Schweissabsonderung über den ganzen Körper. Die Extremitäten waren kalt; Achselhöhlentemperatur 36,5°. Es gelang erst nach zweistündiger Anwendung von zahlreichen, längs des

1) Ein Geräusch, wie es Hoffmann in seinem Falle während des Aussetzens des Pulses hörte, war mittelst Stethoskop und in späteren Anfällen auch mittelst Phonendoskop nicht bemerkbar.



Körpers vertheilten Wärmflaschen unter gleichzeitiger reichlicher Verabreichung von Excitantien (Ti. Moschi, Champagner u. s. w.) die Gliedmaassen zu erwärmen; während dieser ganzen Zeit bestand die erwähnte profuse Schweissabsonderung, um erst mit der allmälig eintretenden Erwärmung der Extremitäten nachzulassen. Pat. verfiel dann in ruhigen Schlaf, der auch in dieser Nacht nicht mehr gestört wurde.

Am folgenden Tage fühlte sich Pat. etwas matt, befand sich aber sonst subjectiv vollkommen wohl. Wie oben (S. 322) bereits erwähnt wurde, erschien ein grosser Theil der Gesichtshaut blauroth verfärbt. An dem gut gepannten Pulse war ausser der, wie erwähnt, nur sehr unbedeutenden Rigidität der Arterienwand, nichts Auffälliges bemerkbar; an Lunge, Herz, Unterleibsorganen war nichts Krankhaftes nachweisbar. Pulszahl = 72. Urin frei von Eiweiss und Zucker. — Der Kranke wurde zunächst im Bette gehalten, auch sonst strenge Ruhe und blande Diät verordnet.

In den folgenden Tagen befand sich Pat. wohl; Appetit gut, Schlaf befriedigend, Stuhlgang etwas angehalten, musste theilweise durch Wasser- bezw. Oeleingiessungen erzielt werden. Intern wurde Jodkalium tgl. 1,0 verabreicht.

Nach achttägiger Bettruhe wurde zeitweiliges Verlassen des Bettes erlaubt. Vom 18. Januar ab musste der Gebrauch des Jodkaliums wegen Appetitstörung ausgesetzt werden; sonst erfolgte bis zum 23. Januar nichts Bemerkenswerthes. Der Puls schwankte in seiner Häufigkeit zwischen 72 und 80, wurde beim langsamen Umhergehen nicht merklich beschleunigt, und war immer regelmässig. Am 23. Januar fühlte sich der Kranke Vormittags unbehaglich und klagte über Uebelkeit. Der Puls zählte 100 Schläge, sonach erheblich mehr als während der ganzen bisherigen Beobachtungszeit, war jedoch durchaus regelmässig und gut gespannt. Pat. befolgte die Verordnung, den ganzen Tag im Bette zu bleiben, nicht, sondern blieb bis zum Abend ausser Bett; beim Abendbesuche zählte ich indessen bei dem sich subjectiv jetzt sehr wohl fühlenden Kranken 80 Pulse.

Am 24. Januar stand Pat. entgegen der Verordnung auf, zeigte jedoch beim Morgenbesuche noch nichts Auffälliges. Abends fühlte er sich unbehaglich und wurde — nach Aussage der Angehörigen — von krampfartigen Zuckungen ergriffen. Um $9^3/_4$ Uhr fand ich ihn im Bette liegend, von kaltem Schweisse übergossen, mit kalter Haut an Rumpf und Gliedmaassen; Puls 24, regelmässig, kräftig und von guter Spannung. Der Kranke war vollkommen bei Besinnung, fühlte sich subjectiv nicht unbehaglich, klagte eigentlich nur über den stromweisen Schweiss. Einspritzung von 2,0 Ol. camphoratum, 2 Senfpapiere auf die Brust; innerlich Champagner, Ti. moschi und Aether acet. Zahl der Herzschläge genau mit der des Pulses übereinstimmend. Der Puls blieb zunächst langsam und, obwohl er zeitweilig bis auf 22 Schläge herabsank, im Wesentlichen regelmässig. Um 12 Uhr fing der Kranke, dessen Haut sich bis dahin eiskalt angefühlt hatte, allmälig an, sich zu erwärmen, während die Pulszahl nach und nach auf 30 anstieg. Ich glaubte den Kranken verlassen zu können, wurde aber sofort wieder zu ihm gerufen und fand ihn noch etwas wärmer geworden bei einer Pulszahl von 40. Es zeigten sich aber nunmehr eigenthümliche Anfälle: Der Puls verschwindet dabei vollkommen, die Augen werden nach oben gedreht, die Pupillen[1]) erweitern sich, die Augäpfel quellen hervor, der Kranke röchelt und verliert die Besinnung. Nach etwa 10 Secunden wird der Puls wieder fühlbar und kräftig, der Kranke erwacht und fragt: „Ich war wohl weg?“, die Athmung wird ruhig und die Augen haben normales Aussehen. — Derartige Anfälle wurden etwa 20 beobachtet, sie folgten einander zunächst in Pausen von ungefähr 5 Minuten. Zwischen den einzelnen Anfällen war die Athmung durchaus regelmässig. Ganz allmälig wurden

1) Nur am linken Auge festzustellen; rechts wegen der bei der Cataractoperation vorgenommenen Iridektomie nicht zu beobachten.



die Pausen zwischen den einzelnen Anfällen länger, der Körper erwärmte sich, der Schweiss hörte auf, die Pulszahl stieg auf 68, und um $2^3/_4$ Uhr trat ruhiger Schlaf ein. Während der ganzen Zeit hatte sich die Herzdämpfung als normal erwiesen.

25. Januar Vormittags: Pat. hat den Rest der Nacht gut geschlafen, fühlt sich heute vollkommen wohl; Puls 68. Pat. erhält wieder täglich 1,0 Jodkalium.

Am 28. Januar wurde dem Kranken erlaubt, für 1 Stunde das Bett zu verlassen. Am 29. Januar früh zählte ich 80 auffällig harte, stark gespannte Pulse. Um 1 Uhr Mittags trat wieder ein Anfall von Schwäche mit Schweissausbruch auf. Ich zählte um $1^3/_4$ Uhr 24 Pulse, es bestand profuser Schweiss, die Haut des ganzen Körpers war eiskalt trotz dicker Einhüllung in Betten. Die Pulsverlangsamung dauerte bis 6 Uhr, um $5^1/_2$ Uhr fand ich noch 24 Schläge, indessen schoben sich dazwischen Perioden mit schnellerer Schlagfolge ein, sodass der Puls einen unregelmässigen Typus annahm; ich zählte bald 40, bald 32 Pulse, dann wieder 24 u. s. f. Bei Untersuchung der Pupillenreaction kurzes Aussetzen des Pulses für etwa 10 Sekunden mit Starre des Blickes; die Pupillen reagirten normal. Beim Aufsetzen des Stethoskops auf die Brust setzt der Puls für etwa 20 Sekunden aus, es kommt zu tonischem Krampf der Beine, der Blick wird starr, das Bewusstsein schwindet — mit dem Wiedereinsetzen des Pulses Aufhören des Krampfes in den Beinen. Während des langsamen Pulses fühlt man bei der der Diastole des Herzens entsprechenden Abnahme des arteriellen Blutdruckes ein eigenthümliches Schwirren der Arterienwand, anscheinend handelt es sich um eine elastische Schwingung, die bei der durch die kräftige Herz-Systole zustande kommenden starken Anspannung der Arterienwand und bei der langen Dauer der Erschlaffungszeit in sehr viel deutlicherer Weise als unter normalen Verhältnissen auftrat, da bei normaler Pulsfrequenz die Zeit zur Entstehung solcher elastischer Schwingungen fehlt. Irgend ein diesem Schwirren entsprechendes Geräusch war am Herzen selbst, wie in späteren Anfällen auch mittelst Phonendoskop festgestellt wurde, in der langdauernden Diastole nicht nachweisbar; das Schwirren entstand also sicherlich erst an der Arterie selbst. — Es wurde versucht, den Anfall mittelst Gebrauch von Nitroglycerin zu beeinflussen; Pat. erhielt im Ganzen 3 Plätzchen von je 0,0005 — eine Wirkung derselben auf das Befinden war nicht bemerkbar. — Um 6 Uhr betrug die Pulszahl 60, der Schweiss liess nach, die Haut wurde wärmer. In der dem Anfalle folgenden Nacht ruhiger, ungestörter Schlaf.

Am 30. Januar Wohlbefinden; Abends 68 ziemlich weiche Pulse.

31. Januar Vormittags Puls 68, nicht ganz regelmässig; Pat. bleibt im Bette. Abends Puls unregelmässig, stark gespannt. Um 7 Uhr nach Angabe der Angehörigen ein „Anfall". Um $9^1/_4$ Uhr werde ich zu dem Kranken gerufen und finde ihn in Schweiss gebadet, mit einer Pulszahl von 20. In Anbetracht des Umstandes, dass sowohl für die Pulsverlangsamung, als für die starke Schweissabsonderung Atropin das physiologisch bezw. pharmakodynamisch angezeigte Gegenmittel darstelle, wird 0,0005 Atropin. sulfur. eingespritzt. 2 Minuten später vollständige Unterdrückung des Schweisses, der auch im weiteren Verlaufe dieses Anfalles nicht weiter auftritt. Im Gegensatz hierzu wurde der Puls durch das Alkaloid nicht beeinflusst, ja sank sogar auf 18 Schläge in der Minute; selbst als nochmals 0,00025 Atropin. sulf. verabreicht wurde, kam es zu keiner Pulsbeschleunigung. Zum Unterschiede von den bisherigen Anfällen, bei denen es erst durch stundenlange Bemühungen gelungen war, eine Erwärmung des Körpers herbeizuführen, gelang es diesmal, nach Unterdrückung des Schweisses, sehr leicht, die normale Hautwärme zu erzielen. Die Achselhöhlen-Temperatur konnte nicht gemessen werden, da das blosse Einlegen des Thermometers mit dem dabei erforderlichen Anlegen des Armes zum sofortigen Verluste des Bewusstseins und zu Athmungsstörungen führte; aus Rücksicht auf den Kranken und seine Angehörigen musste daher die sonst immerhin wünschenswerthe



Bestimmung der Körpertemperatur unterbleiben. Eine Messung im Anus war aus denselben Gründen unausführbar. Wie bei der Beschreibung des ersten von mir beobachteten Anfalles angegeben wurde, war damals bei gleich starker Abkühlung der äusseren Haut eine Achselhöhlen-Temperatur von 36,5° gemessen worden, also keine extreme Herabsetzung der mittleren Körperwärme trotz der Kälte der Hautdecke. — Vorübergehend stieg nach der Atropin-Einspritzung der Puls in seiner Häufigkeit auf 40, war aber dabei sehr unregelmässig. Um 11 Uhr setzte Cheyne-Stokes'sche Athmung ein, und zwar waren innerhalb $1^1/_2$ Minuten 42 regelmässige, nicht dyspnoische Athemzüge zu zählen, dann setzte die Athmung für etwa 1 Minute ganz aus, ohne dass dabei der, immer sehr seltene, Puls ebenfalls ganz ausgesetzt hätte, und ohne dass das subjective, ganz behagliche Befinden des Kranken dadurch eine Störung erlitten hätte. Um 12 Uhr wurde die Athmung ganz regelmässig, betrug 28 in der Minute; der bis dahin übervolle harte Puls wurde weicher, seine Zahl stieg innerhalb 5 Minuten auf 120. — Pat. schlief dann ein und verbrachte den Rest der Nacht ungestört.

Die folgenden Tage, bis zum 7. Februar verliefen ruhig. Der Puls schwankte an ihnen zwischen 68 und 120, war aber während der einzelnen Beobachtung regelmässig, stets war er weich und voll. Keine Schwindel-Anfälle. Appetit mangelhaft. Stuhlgang wie auch in der folgenden Zeit durch Tamarinden, zeitweilig unter Zuhilfenahme von Eingiessungen, geregelt.

Am 2. Februar hatte Herr Geheimrath v. Leyden die Freundlichkeit, den Kranken zu untersuchen und die von mir angeordnete Behandlung zu bestätigen.

Am 7. Februar kam es wiederum zu einer schweren bradykardischen Krise. Dieselbe begann mit 2 kurzen, von mir selbst nicht beobachteten Anfällen mit (von der Wärterin constatirtem) Aussetzen des Pulses, röchelnder Athmung u. s. w. Ich fand Mittags eine Pulszahl = 20; der Kranke war wieder in Schweiss gebadet, aber bereits durch Wärmflaschen erwärmt. Einspritzung von 0,0006 Atropin. sulf. ändert nichts an dem Zustande, erst als $^1/_2$ Stunde später nochmals 0,0003 Atropin. sulf. gegeben wird, hört die Schweissabsonderung plötzlich auf, ohne dass sich jedoch die Pulszahl ändert. Als nach Verlauf einer weiteren Stunde nochmals 0,0003 Atropin eingespritzt worden war, springt unter dem fühlenden Finger der Puls plötzlich von 20 auf 120. Damit war die Krise beendet; während derselben war es nicht zu Athmungstörungen und krampfhaften Zuckungen gekommen.

Bis zum 10. Februar war nichts Auffälliges an dem Kranken bemerkbar. An diesem Tage kam es nach Angabe der Wärterin mehrmals zu kurzdauernden Anfällen von Bewusstlosigkeit mit röchelndem Athem und Schweissausbruch; ich selbst fand keine Pulsverlangsamung.

Auf Grund einiger günstiger Erfahrungen, die ich bei anderen Fällen von Herzneurosen mit der Verabreichung von Methylenblau [1]) gemacht hatte, machte ich auch im vorliegenden Falle von diesem Mittel Gebrauch. Pat. nahm am 11., 12. und 13. Februar und später nochmals vom 21. bis 23. Februar täglich je 4 Kapseln zu je 0,1 des Farbstoffs; das Mittel wurde gut vertragen und hatte anscheinend auch hier eine günstige Wirkung auf das Befinden des Kranken, insofern als es während dieser Medication nicht zu ausgebildeten Anfällen von Pulsverlangsamung kam. Freilich war dieser scheinbar günstige Einfluss kein nachhaltiger, wie der weitere Verlauf des Falles zeigte.

Zunächst befand sich also der Kranke, der nebenbei auch Eisen erhielt, verhältnissmässig wohl; er verliess täglich das Bett, machte auch einige kleine Spazierfahrten

1) Vergl. Berl. klin. Wochenschr. 1896, No. 45. „Die Behandlung von Kopfschmerzen mit Methylenblau".



bei gutem Wetter und befand sich subjectiv und objectiv befriedigend. Gelegentlich kam es zu einem kleinen Schwindelanfalle, regelmässig mit Schweissausbruch und nach Angabe der Wärterin auch mit Pulsverlangsamung, aber immer nur von wenigen Sekunden.

Diese Besserung hielt 5 Wochen an, bis zum 17. März. Am Abende dieses Tages erwachte der Kranke. der um 7 Uhr zu Bette gegangen war, kurz vor 11 Uhr infolge eines schweren Traumes „dass er sich aus einem Schranke fremdes Geld angeeignet hätte und dabei ertappt worden wäre". Unter heftigem Schweissausbruche wurde Pat. von einem Schwindelanfalle ergriffen, er hatte die Empfindung „als stiege Hitze vom Kopfe durch 30 Adern zu den Füssen hinab". Wenige Minuten später verlor er das Bewusstsein für die Dauer von etwa einer Minute — während dieser Zeit röchelnder Athem — wachte dann auf, fühlte sich den Puls und fand ihn verlangsamt. Einige Minuten darnach kurzdauernder Schwindelanfall. Ich fand um Mitternacht einen ziemlich gut gespannten, nicht ganz regelmässigen Puls von 80 Schlägen, starken Schweiss, kalte Extremitäten. Als dieser Zustand sich trotz künstlicher Erwärmung innerhalb einer halben Stunde nicht änderte, so wurde 0,00065 Atropin. sulf. eingespritzt, mit dem Erfolge, dass der Schweiss sofort nachliess, der Puls regelmässig wurde und die Gliedmassen sich erwärmten.

Am nächsten Tage (18. März) fühlte sich Pat. zunächst wohl, hatte jedoch eine sehr schwere seelische Aufregung, in deren Gefolge es um 7 Uhr Abends zu zwei einander schnell folgenden Schwindelanfällen kam. Um 7 Uhr 10 Min. fand ich den Kranken wieder von Schweiss übergossen; Puls = 30, nicht ganz regelmässig, Arterie nicht schwirrend, Athmung 40, regelmässig, aber etwas röchelnd. Einspritzung von 0,001 Atropin. sulfur. Unmittelbar darnach wird der Puls unregelmässig, aber mit Neigung zu grösserer Häufigkeit, und zwar folgen zunächst immer 2 Schläge schnell hintereinander, darauf kleine Pause, dann wieder 2 Schläge u. s. f. Sehr bald steigt die Pulszahl unter Verkleinerung der Pulswelle auf 80 in der Minute. $1^1/_2$ Minuten nach der Einspritzung wird die Athmung plötzlich röchelnd, der Puls wird fadenförmig, ohne jedoch ganz zu verschwinden, die Gliedmassen werden krampfhaft gestreckt, die Augen nach oben gerollt; der besinnungslose Pat. richtet sich im Bette auf, sinkt zurück, dann setzt der Puls wieder kräftig ein, Pat. erwacht zum Bewusstsein und erklärt, „es sei wie ein Traum über ihn gekommen". Puls nunmehr 40. Um 7 Uhr 35 Min. Aufhören des Schweisses, Warmwerden der Extremitäten, plötzliches Ansteigen der Pulszahl auf 80.

Am 19. März versuchte ich, den Hämoglobingehalt[1]) des Blutes zu bestimmen und zwar mittels Blutentnahme aus dem Ohrläppchen. Leider war der Kranke dabei aufgeregt und wurde es durch seine Angehörigen noch mehr, sodass es nicht gelang, von Lymphe freies Blut zu gewinnen. Der nach Gowers bestimmte Hämoglobingehalt, der sich zu 70 pCt. ergab, ist daher jedenfalls zu niedrig ausgefallen: noch fehlerhafter fiel die Blutkörperchenzählung nach Thoma-Zeissl aus. Mehrere Deckgläschen-Präparate zeigten an den rothen und weissen Blutkörperchen nichts Auffälliges, weder im Mengenverhältnisse noch in der Beschaffenheit der einzelnen Elemente.

Bis zum 26. März darnach abgesehen von gelegentlichen Schwindelanfällen Wohlbefinden. An diesem Tage traf ich den Kranken Mittags bei gutem subjectiven Befinden. Der Puls war jedoch verlangsamt und in eigenthümlicher Weise unregelmässig: es wechselten nämlich Perioden von 20 in regelmässigen Abständen aufeinanderfolgenden Pulsen mit solchen von 28 oder 30 oder 40 Schlägen. Kein Schweiss. Um den Ausbruch einer ausgesprochenen Krise zu verhüten, wurde 0,001 Atropin.

1) Hoffmann fand in einem Falle einen Hämoglobingehalt von 55 pCt.



sulfur. injicirt. Als ich Nachmittags 6 Uhr den Kranken wieder aufsuchte und nach seinem Pulse griff, war derselbe nicht fühlbar. Der in einem Sessel sitzende Pat. fiel im selben Augenblicke nach rückwärts, röchelte, verdrehte die Augen und kam erst nach 1 Minute wieder zu sich. Während dieser Zeit war nur ein unbestimmtes Wogen an der Arterie fühlbar, aber kein wirklicher deutlicher Puls. Unmittelbar beim Wiedereinsetzen des Pulses 80 kräftige Schläge. Die Nacht verlief ungestört.

In den nächsten Wochen befand sich Pat. abgesehen von einmaligem kurzen Schwindel in der Nacht vom 31. März zum 1. April subjectiv und objectiv wohl. Des Morgens um 9 Uhr erhielt er eine Abreibung mit mässig warmem Wasser, stand um 10 Uhr auf, lag dann von 2 Uhr bis 4 Uhr wieder im Bette, und stand dann nochmals für die Zeit bis 8 Uhr auf. Stuhlgang, Appetit, Schlaf gut. Puls schwankend zwischen 60 und 80. Stimmung sehr gut. Grosses Schwächegefühl, Unfähigkeit zu grösseren Anstrengungen.

Am 22. April Vormittags Wohlbefinden. Um 12 Uhr Mittags plötzlich Ohnmachtsanfall von wenigen Sekunden Dauer; Pat. erhielt darnach per os Atropin 0,001; 1 Stunde später noch 0.0005. Unmittelbar nach dem Ohnmachtsanfalle Schweissausbruch von 1 Stunde Dauer. Pat. geht um 1 Uhr Nachmittags zu Bette. Um $5^3/_4$ Uhr fand ich den Kranken ruhig athmend, mit trockener, kühler Haut und mit 24 harten Pulsen. Im absteigenden Theile der Pulswelle fühlte man deutlich ein nochmaliges Stärkerwerden des Pulses, anscheinend einer elastischen Schwingung der Arterienwandung entsprechend. Am Herzen auch 24 Schläge, in den Zwischenräumen zwischen den einzelnen Schlägen kein Geräusch hörbar; dem normalen systolischen Tone folgt unmittelbar darauf ein normaler diastolischer Ton, dann eine lange Pause. An den Ostien nichts auffälliges hörbar; kein Venenpuls. Herzdämpfung normal. Athmung 20 bis 30. Es wird noch 0,0012 Atropin eingespritzt, bald darnach steigt die Pulszahl auf 28, zeitweilig auf 30, aber nicht höher. Keine Mydriasis, jedoch Gefühl von Trockenheit im Halse. Um 8 Uhr Abends Puls 28; Haut nach Anwendung zahlreicher Wärmflaschen sehr warm, unbedeutender Schweiss. Um 10 Uhr Puls 26, Athmung zwischen 20 und 30 schwankend.

Am 23. April, nach Angabe des Kranken um 7 Uhr normale Pulszahl, um $7^1/_2$ Uhr Schwindelanfall; bald darnach von mir 40 Pulse gezählt. Um 11 Uhr 24 Pulse; per os 0,001 Atropin sulfur. Mittags mehrere Schwindelanfälle, grosse Schwäche. Nachmittags $3^1/_4$ Uhr Zustand unverändert, Puls 24—28; es wird 0,0014 Atropin. sulfur. injicirt, ohne dass der Puls davon beeinflusst wird. Athmung regelmässig, ruhig; Pat. etwas erregt; klagt über Trockenheit im Halse. Um $7^1/_2$ Uhr Status idem.

Nachts häufige Schwindelanfälle. Am 24. April früh $7^3/_4$ Uhr 40 sehr unregelmässige, auch in ihrer Höhe wechselnde Pulse. Pat. klagt über Appetitmangel und ist sehr unruhig. Gegen 10 Uhr häuften sich wieder die Anfälle von Bewusstlosigkeit. Puls durchschnittlich 32, aber sehr unregelmässig in Intensität und Rhythmus. Etwa alle 2—3 Minuten ein Anfall von Bewusstlosigkeit; unmittelbar vor einem solchen wird der Puls stärker unregelmässig, setzt dann für 10 bis 30 Secunden ganz aus, Pat. röchelt, verdreht die Augen nach oben, die Pupille erweitert sich sehr stark, jedoch nicht ad maximum, die Extremitäten strecken sich erst tonisch, alsdann klonisch; dann erwacht der Kranke, indem der Puls wieder einsetzt, aus der Bewusstlosigkeit, blickt erstaunt um sich, wie wenn er nicht wüsste, was mit ihm geschehen sei, rollt die Augen etwas und ist wieder bei Besinnung. Ein ganzer solcher Einzelanfall dauert etwa $^1/_2$—1 Minute. Pat. berichtet, es komme ihm während eines solchen Anfalles so vor, als träume er, und zwar, trotz der Kürze des ganzen Anfalles, immer eine grosse Menge Sachen, ohne dass er sich jedoch erinnern könne, was er geträumt habe; es seien jedenfalls keine unangenehmen Traumvorstellungen. Im Ganzen kommt es im Laufe von $1^1/_2$ Stunden zu etwa 40 derartigen Anfällen; einzelne derselben sind



rudimentär, bestehen nur in einem kurzen Strecken der Glieder, wobei aber Pat. doch, wie er angiebt, die Besinnung für einen Moment verliert. Die Schweissabsonderung ist im Allgemeinen[1]) gering, die Haut der Extremitäten fühlt sich aber kühl an. Allmälig steigt die Pulszahl erst auf 40, dann auf 52, 60, 64, schliesslich auf 80, bleibt jedoch dabei unregelmässig. Jede noch so geringe körperliche Anstrengung des Kranken, z. B. Trinken von Flüssigkeit führt zum Verlust des Bewusstseins und löst den geschilderten Symptomencomplex aus. Ich verliess den Kranken, als der Puls häufiger geworden war, für einige Stunden, innerhalb deren immerfort noch Anfälle der beschriebenen Art auftraten. Um $3^1/_4$ Uhr Nachmittags zählte ich 32 bis 40 gut gespannte Pulse; sonst alles unverändert. Seit Vormittag kein Urin entleert. Andeutung von Cheyne-Stokes'scher Athmung; die Athmung setzt niemals ganz aus, wechselt nur in ihrer Tiefe, zeitweilig kommen röchelnde Athemzüge dazwischen, bei denen Pat. mit den Zähnen knirscht. Derartiges Röcheln leitet mehrmals einen Anfall von Bewusstlosigkeit ein. Fast 4 Stunden hindurch geht es beständig in folgender Reihenfolge: Pat. schläft ein, nach einigen Minuten beginnt das Zähneknirschen; Pat. fährt auf, rollt die Augen, streckt die Gliedmaassen, wacht verwundert auf und schläft nach einigen Minuten wieder ein. — Zur Milderung der Anfälle wurde von einer Lösung von Kal. bromat. 15,0 auf 200 Aq. dest. stündlich ein Esslöffel verabreicht, wesentlich auf Grund der Angabe Hoffmann's über die günstige Wirkung dieser Medication bei der von ihm behandelten Patientin. Um $9^1/_2$ Uhr wurde Pat. endlich ruhiger und schlief fest ein; die Athmung zeigte noch Andeutungen von Cheyne-Stokes'schem Typus, ohne dass jedoch Krampfanfälle u. s. w. auftraten. Der in geringer Menge entleerte Urin enthielt etwas Eiweiss.

Im weiteren Verlaufe dieser Nacht traten nur noch einzelne Krampf- bezw. Bewusstlosigkeitsanfälle auf.

Am 25. April früh 10 Uhr Puls 30, nicht ganz regelmässig. Von Zeit zu Zeit ein unbedeutender Anfall von Bewusstlosigkett. Bei Untersuchung des Herzens mittelst des Phonendoskops von Bazzi-Bianchi-Smith[2]) weisen alle Herzabschnitte normale Grenzen auf. Im Laufe des Tages änderte sich in dem Zustand des Kranken, der innerlich ausser Bromkalium 0,0005 Atrop. sulfur. erhielt, nichts Wesentliches, abgesehen davon, dass Pat. den Urin unter sich entleerte, ohne es zu bemerken. Abends $7^1/_2$ Uhr ist der Puls unregelmässig, an Zahl = 20; um 8 Uhr werden 12 regelmässige Pulse gezählt. Fortwährende Anfälle von Bewusstlosigkeit und Krämpfen zunächst in der früher beschriebenen Art. Injection von Ol. camphor. 1,5 und von 0,0015 Atropin. sulfur., ohne dass dadurch ein günstiger Einfluss auf die immer bedrohlicher auftretenden Krämpfe ausgeübt wird. Sofort nach der Einspritzung setzen überaus heftige Anfälle ein. In einem derselben bleibt der Puls 70 Secunden hindurch überhaupt unfühlbar; Pat. macht den Eindruck eines Todten: die Augen sind geschlossen, die Athmung steht still . . . . dann beginnt ein leises Wogen zwischen den Sehnen an der Beugeseite des Vorderarms, ganz schwache Pulsschläge machen sich bemerkbar, auf einmal setzt der Puls rasch und kräftig ein und zwar mit 90 Schlägen in der Minute. Diese Pulszahl hält sich jedoch nur $1^1/_2$ Minuten, um alsdann wieder auf 20 zu sinken. Kein Schweissausbruch dabei. Solche ganz schwere Anfälle, in denen der Puls länger als 1 Minute vollständig ausbleibt, werden, mit halbstündigen Intervallen, 6 beobachtet. Dazwischen schieben sich 6 kleinere Anfälle der folgenden Art: Der Puls setzt für ungefähr 20 Secunden aus, die Athmung wird röchelnd, der Kranke schreit mit lauter, sonorer Stimme zwei- oder drei-

1) Atropinwirkung!

2) A. Smith, Ueber einige neue Methoden zur Bestimmung der Herzgrenzen. 18. Congress f. innere Medicin. 1900.



mal auf, erwacht dann und blickt erstaunt um sich; gewöhnlich frägt er dann: „Ich habe wohl geschlafen?“, oder sagt: „Ich habe angenehm geträumt!“. Ausserdem stellen sich alle 2 bis 3 Minuten noch kleinere Anfälle ein, in denen der Puls nur für 6 bis 8 Secunden ausbleibt, der Kranke die Augen nach oben rollt (bald nach links oben, bald nach rechts oben, beide Augen aber gleichmässig), die Pupille sich erweitert, die Athmung stertorös wird. Die Athmung zeigt im allgemeinen Cheyne-Stokes'schen Typus, jedoch in der Weise, dass immer etwa 2 Minuten hindurch tief und kräftig, z. Th. schnarchend geathmet wird, dann für etwa 20 Secunden die Athmung ganz aussetzt, um darnach wieder tief einzusetzen. In der Minute werden genau so viel Athemzuge als Pulse gezählt, zwischen 20 und 24 wechselnd.

Um Mitternacht häufen sich die Anfälle immer beängstigender. Pat. wird nur etwa alle halben Stunden auf wenige Sekunden besinnlich, wobei ihm sofort etwas Champagner eingeflösst wird. Er macht den Eindruck eines Sterbenden, obwohl kein Lungen-Oedem besteht. Der Puls ist dabei — abgerechnet die Zeiträume, für welche er ganz aussetzt — voll und kräftig, stark gespannt. Um den Kreislauf zu entlasten und die Herzarbeit etwas zu erleichtern, wird aus der Vena basilica am linken Vorderarme ein Aderlass gemacht; es werden 225 ccm Blut entleert, das unter einem Drucke von 3 mm ausfliesst. Pat. empfindet nur den Hautschnitt, stöhnt dabei: „Dass thut ja weh!“; sonst bemerkt er nichts von der Operation. Nach dem Aderlass keine schweren Anfälle mehr, sondern nur noch leichte, die freilich sehr häufig auftreten. Urin und Stuhlgang werden ins Bett entleert.

Am 26. April früh $7^3/_4$ Uhr 32 Pulse; noch immer leichte Anfälle. Beim Bettmachen, überhaupt bei jeder Bewegung, beim blossen Heben des Hauptes Ohnmachtsanfälle mit tonischem Strecken der Gliedmassen. Um nichts unversucht zu lassen, wird 3,0 Ungt. ciner. unter den üblichen Vorsichtsmassregeln betreffend die Mundpflege eingerieben. — Im Laufe des Tages ändert sich der Zustand nicht; etwa alle 10 Miuuten ein Anfall der beschriebenen Art. Abends ist die Pulszahl = 36. Urin ins Bett entleert, wovon der Kranke nichts merkt. Sehr reichlicher Schweiss.

Am 27. April noch keine Aenderung zum Bessern. Urin, meistens unfreiwillig ins Bett, theilweise aber auch ins Geschirr entleert, ist frei von Eiweiss. Puls 24, Abends 32; Anfälle wie bisher. Immerhin sieht Pat. doch freier aus, ist grösstentheils bei Besinnung. In den kurzdauernden Ohnmachtsanfällen hat er immer wieder die Empfindung, als habe er geschlafen. Ungt. ciner. 3,0 eingerieben.

28. April. Puls 80, weich. Pat. ist sehr matt. Sprache lallend ähnlich wie bei Bulbär-Paralyse; sonstige Lähmungserscheinungen sind jedoch nicht bemerkbar. Pat. ist vollständig bei Besinnung, sehr missgestimmt, appetitlos; er lässt nichts mehr unter sich. Im Laufe des Tages einige sehr unbedeutende Schwindelanfälle.

29. April. Sprache weniger lallend. Pat. ist sehr schwach. Nur 1 Schwindelanfall.

30. April. Vormittags Puls = 80, Nachmittags = 40. Nur hin und wieder leichter Schwindel mit Schweissausbruch.

1. Mai. Pat. verlässt das Bett auf 1 Stunde, was ihm gut bekommt. In den folgenden Tagen verbringt er immer längere Zeit ausserhalb des Bettes, hat nur ab und zu einen leichten Schwindelanfall und erholt sich sichtlich. Wegen ausgebreiteten Ekzems mussten die Einreibungen mit Ungt. ciner. am 3. Mai unterbrochen werden.

Um dem Kranken die Möglichkeit reichlicheren Aufenthaltes im Freien zu verschaffen, billigte ich den von ihm geäusserten Wunsch einer Uebersiedelung in das 22 km von Berlin entfernte Sanatorium Birkenwerder; die Fahrt dahin (8. Mai) verlief ohne Zwischenfälle. Pat. kam bei leidlichem Kräftezustande in die Anstalt. Hier befand sich der Kranke, wie ich den mir freundlichst zur Verfügung gestellten Mittheilungen des leitenden Arztes der Anstalt, Herrn Dr. Ziegelroth, entnehme, zunächst ganz leidlich. Der Puls hielt sich dauernd gegen 40 in der Minute. Am



17. und 18. Mai bestand etwas Arhythmie, die aber später nicht mehr beobachtet wurde. In der ersten Woche nach der Uebersiedelung waren fast täglich kleine, wenige Sekunden bis 1 Minute dauernde „Anfälle", in der zweiten Woche traten sie erheblich seltener auf. In der Nacht zum 22. Mai starb der Patient plötzlich, nachdem er kurz vorher noch ruhig gesprochen und sich subjectiv wohl gefühlt hatte. Dem Tode ging ein kurzdauerndes Röcheln zuvor.

Leider wurde in der Anstalt, trotzdem ich vorher auf die wissenschaftliche Bedeutung des Falles aufmerksam gemacht hatte, keine Sektion gemacht. Ich selbst erfuhr von dem eingetretenen Tode erst am Morgen des 24. Mai, also 54 Stunden port mortem und konnte die Einwilligung der Angehörigen zur Vornahme der Leichenöffnung nicht erreichen. Vermutlich war damit zu dieser Zeit nichts mehr verloren, da es sich möglicherweise um Veränderungen im Centralnervensysteme gehandelt hat, deren Feststellung zu so später Zeit nach dem in der heissen Jahreszeit erfolgten Tode kaum noch möglich gewesen wäre.

Obwohl die obige Krankengeschichte sich in allen wesentlichen Punkten den bisher veröffentlichten Fällen, insbesondere den beiden in der Einleitung erwähnten von His [1]) und von Hoffmann beschriebenen anschliesst, so bietet sie doch mancherlei besondere Einzelheiten und ist dadurch geeignet, das klinische Bild der Adams-Stokes'schen Krankheit zu vervollständigen.

Zunächst wird die Summe der bisher beobachteten Krankheits-Symptome um ein neues Glied vermehrt, nämlich um das von keinem der bisherigen Beobachter erwähnte, bei meinem Kranken jeden Anfall begleitende profuse Schwitzen. Berücksichtigt man dasselbe, so setzt sich der einzelne Anfall aus folgenden Symptomen zusammen:

1. Verlangsamung, bezw. zeitweiliges Aussetzen des Herzschlages.
2. Schweiss-Ausbruch.
3. Kälte der Haut.
4. Verlust des Bewusstseins.
5. Mydriasis.
6. Augenbewegungen.
7. Tonische und klonische Krämpfe der willkürlichen Muskeln der Extremitäten.
8. Zähneknirschen.
9. Cheyne-Stokes'sches Athmen.
10. Aufschreien.

Im einzelnen Anfalle traten diese 10 Symptome in verschiedener Intensität auf; die ersten 6 waren stets vorhanden, die letzten 4 nur in den ganz schweren Anfällen.

Am bemerkenswerthesten war jedenfalls das Verhalten des Pulses. Es handelte sich in den Anfällen um eine echte Pulsverlangsamung,

1) Betreffs des von His bei seinem Falle erwähnten „Herzblocks" vergl. weiter unten.



keineswegs um die zuweilen eine Bradykardie vortäuschende Ungleichmässigkeit der Herzschläge, bei der einzelne Systolen zu schwach sind, um in der Radialis einen fühlbaren Puls hervorzurufen [1]). Wie bei der Beschreibung der einzelnen Anfälle mehrmals erwähnt wurde, entsprach die Zahl der Herzschläge stets ganz genau der Zahl der an der Radialis gefühlten Pulse. In den so entstehenden Pausen zwischen je zwei Pulsen, die je 3 bis 5 Secunden, in den ganz schweren Anfällen bis 80 Secunden betrugen, fand eine irgend nachweisbare Herzaction nicht statt, wenigstens war mit den empfindlichsten Apparaten akustisch davon am Herzen nichts bemerkbar. Von einem Venenpulse war an der V. jugularis ebenfalls nichts wahrnehmbar. Es handelte sich daher im vorliegenden Falle nicht etwa um „an der Atrium-Ventrikel-Grenze blockirte Systolen" wie sie His [2]) in seiner Arbeit und neuerdings A. Belcki [3]) in einem kurzen Aufsatze im 44. Bande dieser Zeitschrift beschreibt, sondern um einen vollständigen Herzstillstand in der ausserordentlich lang bemessenen Pause zwischen je zwei Herzrevolutionen.

Erwähnenswerth ist hierbei, obwohl sich dies aus der Theorie des Kreislaufs leicht erklärt, dass es während der Pulsverlangsamung und beim minutenlangen Aussetzen des Pulses niemals zu einer nachweisbaren Vergrösserung der Herzdämpfung kam. Die Circulation war, wenn man so will, auf einen kleineren Bedarf eingestellt, auf den dritten bis fünften, selbst auf einen noch geringeren Antheil als in der Norm. An sich kann die normale Blutmenge in der Zeiteinheit mit einer geringeren Anzahl von Herzcontractionen als in der Norm durch das Gefäss-System getrieben werden; es ist dazu nur nöthig, dass das Schlagvolumen sich in der entsprechenden Weise vergrössert, also z. B. bei einer Herabsetzung der Pulszahl auf den dritten Theil des normalen Werthes auf den dreifachen Betrag (180 ccm statt der normalen 60 ccm). Bei den im vorliegenden Falle beobachteten Werthen der Pulsverlangsamung hätte dies zu einer so erheblichen Vergrösserung des Schlagvolumens führen müssen, dass dieselbe an der Herzdämpfung wenigstens bei den extremen Werthen von nur 12 Schlägen in der Minute hätte merklich sein müssen. Es ergiebt sich dies aus der folgenden Ueberlegung: Zur Aufrechterhaltung

1) Bezw. vorzeitig einsetzen, sodass die Systole „frustran" wird. Vergl. die Arbeiten von Wenckebach, Zur Analyse des unregelmässigen Pulses. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, 37, 39.

2) His beobachtete bei seinem Kranken an den Jugularvenen Pulse, die weit zahlreicher waren als der an der Radialis fühlbare Puls und der am Herzen hörbare laute systolische Ton; His nimmt deshalb an, dass die Vorkammern sich in einem anderen Rhythmus zusammenzogen, als die Kammern, und dass die Systole der Atrien sich nicht jedesmal, wie dies normaler Weise geschehen soll, über die Atrio-Ventricular-Grenze auf die Kammern fortsetzte, hier „blockirt" wurde.

3) Ueber die an der A.V.-Grenze blockirten Systolen. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 44. S. 179.



eines Kreislaufes mit derselben die Adern durchströmenden Blutmenge wie bei 72 Schlägen hätte das Schlagvolumen auf seinen 6fachen Betrag gegenüber der Norm anwachsen müssen, d. h. auf etwa 360 ccm. Unter Zugrundelegung eines Herzgewichtes von 300 g[1]) nimmt das diastolisch ausgedehnte normale Herz einen Raum von etwa 420 ccm ein; bei einer 6fach grösseren Füllung würde es den Raum von etwa 1020 ccm, d. h. den 2,5fachen Betrag wie in der Norm beanspruchen. Eine derartige Dilatation wäre sicher durch die Percussion nachweisbar gewesen. Da sich stets normale Herzgrenzen fanden, so führte demnach die Verlangsamung der Schlagfolge nicht zu einer entsprechenden Vergrösserung des Schlagvolumens. Es bestand folglich eine gegen die Norm verminderte Blutströmung. — Damit soll selbstverständlich nicht behauptet werden, dass bei 12 Herzschlägen, also bei einer auf den sechsten Theil verminderten Zahl der Pulse, nun gerade der sechste Theil der normalen Blutmenge in der Zeiteinheit durch die Gefässe strömte; wir werden gewiss annehmen müssen, dass das Schlagvolumen sich in einem gewissen Betrage gegenüber seinem normalen Werthe von etwa 60 ccm in der Zeit der Pulsverlangsamung erhöht hat; denn eine mässige Vergrösserung der Herzfüllung vergrössert das Volumen des ganzen Herzens, wie die entsprechende Berechnung ergiebt, in einem viel zu unbedeutenden Maasse, um percutorisch nachweisbar sein zu können. Die obige Ueberlegung beweist nur, dass die etwa vorhandene Vergrösserung des Schlagvolumens den Ausfall keinesfalls vollständig gedeckt hat.

Hierin liegt zugleich eine bemerkenswerthe Bestätigung einer von mir in einer früheren Arbeit[2]) angestellten Ueberlegung, wonach der thierische Körper bei der Blutströmung eine ganz erhebliche Luxusarbeit leistet, und dass das Leben an sich mit ganz erheblich niedrigeren Werthen der in der Zeiteinheit das Gefässsystem durchströmenden Blutmenge verträglich ist. Der Pat. fühlte sich bei 12 Pulsen in der Minute durchaus nicht unbehaglich, er hatte keineswegs das Gefühl, krank zu sein; nicht die Seltenheit des Pulsschlages, sondern der stromweise abgesonderte Schweiss belästigte ihn. Diese Euphorie galt aber nur solange sich der Kranke absolut ruhig verhielt. Wie a. a. O. ausgeführt wird, dient die Luxusarbeit der Blutströmung dazu, um in jedem Augenblicke den Uebergang zu körperlicher Anstrengung mit ihrem erhöhten Blutbedarf zu ermöglichen; bei unserem Pat. reichte die im Anfalle vorhandene Blutströmung zwar für die Bettruhe aus, bei der geringsten Anstrengung wäre jedoch eine erhebliche Vermehrung der Pulsfrequenz zur Erzielung einer ausreichenden Blutströmung nothwendig gewesen; dazu aber war das mit einer abnorm geringen Frequenz arbeitende Herz nicht imstande

1) Vierordt, Daten und Tabellen. 2. Aufl. S. 20 u. 23.

2) Die Arbeit des gesunden und des kranken Herzens. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 31. S. 355.



und versagte infolgedessen ganz. Während des Anfalles von Pulsverlangsamung führte aus diesem Grunde die geringste Anstrengung, das Trinken von Flüssigkeit, die Auscultation der Herztöne u. s. w. zum vollständigen Herzstillstande.

Sehr merkwürdig ist es ja, dass dieser Herzstillstand, solange der Kranke sich in meiner Beobachtung befand, immer nur ein vorübergehender war, dass somit diese doch verhältnissmässig langdauernde Unterbrechung des Kreislaufes nicht zum Tode führte, obwohl das Gehirn dabei so lange Zeit — 20 bis 70 Sekunden — hindurch nicht mit sauerstoffhaltigem Blute zersorgt wurde. Das menschliche Gehirn ist sonach imstande, 70 Sekunden hindurch der Zufuhr frischen Blutes zu entbehren, ohne dadurch ausser stand gesetzt zu werden, bei erneuter Blutzufuhr seine Thätigkeit wieder aufzunehmen. Interessant ist dabei, dass während dieser Hemmung der Blutzufuhr die geistige Thätigkeit anscheinend nicht vollständig erlosch, denn der Pat. träumte während des Anfalles. Bei der hohen Intelligenz des Kranken musste seiner Versicherung, jedesmal geträumt zu haben, Glauben geschenkt werden, obwohl er versicherte, nicht angeben zu können, was für Vorstellungen ihn erfüllt hätten. Die Vorstellungen, die sich in seinem Gehirne bildeten, müssen einander gejagt haben, da er versicherte, der Traum sei jedesmal sehr inhaltreich gewesen. Obwohl also die Gehirnthätigkeit nicht vollständig unterbrochen wurde, so wurde sie doch sofort mit dem Aussetzen des Pulses auf dieses Minimum des Traumlebens herabgesetzt, sodass die Beobachtung dieser Anfälle die alte Erfahrung bestätigt, dass die Unterbrechung der Blutströmung sofort eine wirkliche Gehirnthätigkeit aufhebt, auch alle Empfindung unmöglich macht und nur eben noch ein Traumleben zulässt. Diese Träume brauchen auch nicht einmal während der ganzen Zeitdauer der Puls-Unterbrechung zustande gekommen zu sein; möglicherweise bildeten sie sich nur in den ersten Secunden dieser Periode, zu einer Zeit, als das Gehirn vom vorhandenen Sauerstoff zehren konnte.

Als unmittelbare Ursache der Pulsverlangsamung ist in unserem Falle vermuthlich eine Reizung im Gebiete des Nervus vagus anzunehmen. His und Hoffmann setzen in der Besprechung ihrer Fälle auseinander, dass es sich bei ihnen um eine Leitungs-Erschwerung bezw. -Unterbrechung im Myocard gehandelt habe. Es sprach hierfür in dem His'schen Falle insbesondere der oben (S. 24) erörterte „Herz-Block“. In dem von mir beobachteten Falle waren keine für eine derartige Leitungs-Störung im Myokarde sprechenden Anzeichen vorhanden. Es fehlten, wie schon angeführt wurde, einerseits die Venenpulsationen, wie sie His sah, andererseits war selbst in den am längsten dauernden Pausen zwischen zwei lauten Herztönen niemals irgend ein auf eine Vorhofs- oder sonstige Herzthätigkeit zu beziehendes Geräusch am Herzen wahrnehmbar; es

liegt sonach gar kein Grund vor, etwa eine während der Unthätigkeit der Kammern einsetzende Vorkammer-Thätigkeit anzunehmen, die nur ausserstande war, sich auf die Ventrikel fortzupflanzen. Dazu kommt noch, dass an dem Tage, an welchem keine bradykardischen Anfälle einsetzten, die Herzthätigkeit durchaus regelmässig war; der Pat. machte an solchen Tagen durchaus den Eindruck eines für sein Alter ganz rüstigen Mannes, der im Zimmer ohne alle Beschwerden umhergehen konnte; es lagen somit nicht die leisesten Anzeichen für eine geschwächte Thätigkeit der Herz-Muskulatur vor, wie sie doch eine Erschwerung der Leitungsfähigkeit von Reizen im Myokard selbst voraussetzt.

Die Ursache der bradykardischen Anfälle muss danach im nervösen Apparate des Herzens gesucht werden. Zur Erklärung der Pulsverlangsamung könnte man dabei entweder eine Reizung der Puls-hemmenden Nerven, also des Vagus, oder eine Lähmung der Puls-beschleunigenden Nerven, also des Sympathicus sich vorstellen. Gegen eine Sympathicus-Lähmung spricht die bei meinem Pat. in jedem bradykardischen Anfalle auftretende Hautkälte sowie die Mydriasis. Es ist daher wahrscheinlicher, dass die Bradykardie durch eine Reizung im Gebiete des N. vagus ausgelöst wurde. Zu bestimmen bliebe dann nur noch, an welcher Stelle des Vagus, im Centrum in der Medulla oblongata oder im peripherischen Verlaufe oder in seiner Ausbreitung im Myokard selbst dieser Reiz seinen Sitz hatte. Die Gegenwart der beiden, in jedem Anfalle auftretenden Symptome: des profusen Schweisses und der Hautkälte liefert sofort eine Entscheidung hierfür und zwar in dem Sinne, dass der Reiz im verlängerten Marke seinen Sitz haben musste, woselbst das Vagus-Centrum, das Schweiss-Centrum und das Centrum der Vaso-Constrictoren nahe bei einander liegen.

Die übrigen, grösstentheils nur in den ganz schweren Anfällen auftretenden Symptome lassen verschiedene Auffassung zu; man kann ihr Auftreten ebenfalls von einer primären Reizung der entsprechenden Centren herleiten, z. B. annehmen, dass derselbe Reiz, der das Vagus-Centrum traf, auch das allgemeine Krampf-Centrum erregte. Ungezwungener ist aber wohl die Auffassung der übrigen Symptome als eine mittelbare Folge der Vagusreizung, indem die Hemmung der Circulation zu Bewusstlosigkeit und Erstickungskrämpfen mit Bewegungen in verschiedenen Muskelgebieten und mit dyspnoischer, speciell Cheyne-Stokes'scher Athmung führte.

Eine Entscheidung hierüber, sowie über die Art des auf das Vagus-Centrum u. s. w. ausgeübten Reizes sowie über die auffällige Periodicität dieses Reizes, der sich nur zeitweilig, Stunden bis Tage hindurch, äusserte, hätte nur die leider unterbliebene Section liefern können. In Ermangelung derselben müssen wir uns mit den angestellten theoretischen Erörterungen begnügen.

Bemerkenswerth ist aus der Krankengeschichte noch die Wirkung des Atropins. Bekanntlich übt dieses Alkaloid eine specifisch lähmende Wirkung auf den Vagus aus[1]) Es war daher denkbar, dass die im vorliegenden Fall bestehende Herzhemmung sich durch Lähmung des Vagus mittels Atropin würde beseitigen lassen. Da ferner bekannt ist, dass Atropin die Schweissnerven ebenfalls lähmt, so lag bei der in allen Anfällen auftretenden stromweisen Schweissabsonderung auch in dieser Richtung eine Anzeige für die Anwendung des Alkaloids vor. Thatsächlich gelang es auch leicht und mit geringen Atropingaben diese Schweissabsonderung zu unterdrücken, die wichtigere und für den Kranken werthvollere Wirkung, die auf den Vagus, leistete das Mittel jedoch nicht in der erwünschten Weise. In einigen Anfällen schien es so, als würde durch 1,5 mg Atropin. sulf. die Pulsverlangsamung aufgehoben, in späteren Anfällen versagte diese Medication in der angewandten Gabe von 1,5 mg durchaus. Vielleicht wäre mit grösseren Dosen ein besserer Erfolg zu erreichen gewesen. Die über die Behandlung des Ileus mit grossen Atropindosen veröffentlichten Erfahrungen[2]) beweisen ja, dass man ohne Schaden für den Kranken selbst mehrere Milligramm verabreichen kann; gestützt hierauf würde man in anderen Fällen von Adams-Stokes'scher Krankheit derartige grössere Atropindosen anwenden können und hoffentlich damit einen besseren Erfolg in der Bekämpfung der Pulsverlangsamung erzielen, als mir dies gelungen ist.

Nachdem die vorliegende Arbeit bereits zum Drucke eingeliefert war, erschien noch die Beschreibung eines ebenfalls hierhergehörigen Falles von A. Jaquet im 72. Band des Deutsch. Arch. f. klin. Med. unter dem Titel: „Ueber einen Fall von Stokes-Adams'scher Krankheit". Der Fall zeichnete sich dadurch aus, dass der Puls ständig verlangsamt war, jedoch anfallsweise äusserst niedrige Frequenz annahm, wobei dann der Kranke bewusstlos wurde. In einem solchen Anfalle wurde einmal ein Aussetzen des Pulses von etwa 1 Minute Dauer beobachtet. Ferner bestand Venenpuls mit grösserer Frequenz als sie der Arterienpuls aufwies. Die in diesem Falle gemachte Autopsie gewährte keinen Aufschluss über den Grund der Pulsverlangsamung.

1) Schmiedeberg, Ber. der sächs. Ges. der Wissensch. math. phys. Classe. 1870. S. 135 ff.

2) Vgl. z. B. Adolf Weber, Die Atropinbehandlung des Ileus. Deutsche med. Wochenschr. 6. 1902.

XIII.

Verzeichniss der bei der Redaction eingegangenen Bücher und Zeitschriften, deren ausführliche Besprechung vorbehalten bleibt.

A. Hilller, Der Hitzschlag auf Märschen. Bibliothek v. Coler. Berlin. A. Hirschwald. 1902.

W. H. Gilbert, P. Meissner, A. Oliven, Die bei der ersten deutschen Aerzte-Studienreise besuchten Nordseebäder. Berlin. Verlag: Die med. Woche. 1902.

W. Bussenius, Mit- und Nachkrankheiten des Kehlkopfes bei acuten und chronischen Infectionen. Berlin. A. Hirschwald. 1902.

Transactions of the College of Physicians of Philadelphia. Bd. 23. 1901.

H. Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 3. Aufl. Leipzig und Wien. Fr. Deuticke. 1902.

E. Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infectionskrankheiten. Bibliothek v. Coler. Bd. 11. Berlin. A. Hirschwald. 1902.

W. Croner, Die Therapie an den Berliner Universitätskliniken. Wien und Berlin. 1902. Urban u. Schwarzenberg.

C. Rosenthal, Die Zunge und ihre Begleiterscheinungen bei Krankheiten. Berlin. A. Hirschwald. 1902.

Ernest E. Maddox, Die Motilitätsstörungen des Auges. Deutsche Uebersetzung von Dr. W. Asher. A. Deichert'sche Verlagsbuchhandlung. Leipzig 1902.

W. Seiffer, Atlas und Grundriss der allgemeinen Diagnostik und Therapie der Nervenkrankheiten. München. J. F. Lehmann's Verlag. 1902.

Oscar Vogt, Neurobiologische Arbeiten. Jena. G. Fischer. 1902.

Max Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig und Wien. Fr. Deuticke. 1902.

Byrom Bromwell, Clinical Studies. A Quarterly Journal of Clinical Medicine. Vol. 1. part. 1. R. u. R. Clark Ltd. Edinburgh 1902.

Carl Pick, Kurzgefasste praktische Hydrotherapie. Berlin 1902. J. J. Heine's Verl.

Alfr. Baumgarten, Ein Fortschritt des Wasserheilverfahrens. Untersuchung und Kritik der Systeme Priessnitz u. Kneipp. Wörishofen 1901.

Dr. G. Liebe, Dr. Paul Jacobsohn und Prof. Dr. G. Meyer, Handbuch der Krankenversorgung und Krankenpflege. 2. Bd. 1. Abtheil. Berlin. A. Hirschwald. 1902.

Mittheilungen aus der med. Facultät der Kaiserl. Japanischen Universität zu Tokio. Bd. V. No. 2. 1902.

A. Onodi, Die Anatomie und Physiologie der Kehlkopfnerven. Berlin. Oscar Coblentz. 1902.

E. v. Leyden, Verhütung der Tuberculose. (Veröffentlichungen d. deutschen Vereins f. Volks-Hygiene. Heft 1.) München und Berlin. R. Oldenburg. 1902.

Internationale Beiträge zur inneren Medicin. Festschrift zum 70. Geburtstag E. v. Leyden's. 2 Bände. Berlin. A. Hirschwald. 1902.

Druck von L. Schumacher in Berlin.



XIV.

Aus der III. medicinischen Klinik der Königl. Charité zu Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator.)

Die Harnkryoskopie in der Diagnostik doppelseitiger Nierenerkrankungen.

Von

Professor Dr. **H. Strauss,**
Assistent der Klinik.

Wenn man die Literatur[1]) überschaut, die seit von Koranyi's bedeutsamer Veröffentlichung über die Kryoscopie des Harnes erschienen ist, so ist diese zwar sehr gross, aber der praktische Nutzen, den diese Untersuchungen bisher der inneren Klinik gebracht haben, ist keineswegs derartig geworden, wie es anfänglich den Anschein hatte, und wie es der auf diesem Gebiete bisher aufgewandten Mühe entspricht. Das hat sicherlich verschiedene Gründe. Einmal dürfte wohl die Complicirtheit der Materie an dieser Erscheinung schuld sein, sodann dürften aber auch die bisher angewandten Methoden bezw. Versuchsanordnungen zur Erforschung der so verwickelten Probleme nicht durchsichtig genug sein. Sicherlich bedarf die Mehrzahl der bisher discutirten Fragen noch weiterer Prüfung — und zwar zum Theil mit neuen Versuchsanordnungen — und das bisher Geleistete noch einer kritischen Durchsicht. Diesem Zwecke vornehmlich sollen die nachfolgenden Untersuchungen dienen. Sie stellen eine Fortsetzung und Erweiterung früherer, in meiner Monographie über die chronischen Nierenentzündungen etc. summarisch mitgetheilter, Studien über die Kryoscopie des Harnes bei Fällen von chronischer Nephritis dar. Die Aufgabe meiner neuen Untersuchungen war zunächst darin gegeben, zur Kritik der bisherigen Ergebnisse der Harnkryoscopie neues Material nach einer neuen und einwandsfreieren Versuchsanordnung zu schaffen und Mittel und Wege zu finden, deren sich die innere Klinik zu einer erfolgreicheren Benutzung der Harnkryoscopie in Zukunft bedienen kann.

---

1) Anmerkung: Die für diese Arbeit benutzte Literatur ist am Schluss der Arbeit tabellarisch angegeben.

Wenn wir auf letzterem Gebiete z. Zt. vom Ideale auch noch fern sind, so dürften immerhin die folgenden Untersuchungen doch wenigstens einen Schritt weiteren Vordringens auf dem neuen Gebiete bedeuten, insofern sie eine Reihe von Thatsachen aufgedeckt haben, von welchen ich glaube, dass sie geeignet sein dürften, nicht nur an manchen zur Zeit vorhandenen Vorstellungen Aenderungen anzubringen, sondern auch manchen neuen Gesichtspunkt für die Erforschung einer Reihe von Problemen der Nierenpathologie zu eröffnen.

Da die Begriffe, mit welchen die einzelnen Forscher arbeiten, zum Theil etwas verschieden und in Bezug auf die Bedeutung der gebrauchten Symbole auch nicht gleichartig sind, so mögen diese in einer kurzen Einführung skizzirt werden. Wir halten eine kurze begriffliche Einführung auch schon deshalb für nöthig, weil die der Materie Fernerstehenden sich in dem vorhandenen Thatsachen-Materiale nur mit einer gewissen Schwierigkeit zurechtfinden und das wirklich Wichtige vom Unwichtigen und klinisch Bedeutungslosen oft nur schwer unterscheiden können.

Die bisherigen Untersuchungen zur Beurtheilung der osmoregulatorischen Thätigkeit der Nieren sind fast durchweg an dem innerhalb 24 Stunden gesammelten und gut durchgemischten Urin ausgeführt worden. Dass eine stets gleichbleibende Ernährung, insbesondere gleichartige Salz- und Wasserzufuhr, für die betreffenden Versuchsreihen durchgeführt wurde, ist bisher kaum je erwähnt, wenn wir von einigen besonderen, später zu erwähnenden, Specialversuchen absehen. Bestimmt wurde in den bisherigen Versuchen:

1. Die Gefrierpunktserniedrigung $= \Delta$.

2. Die 24stündige Urinmenge = H (v. Koranyi) V (Claude und Balthazard).

3. Das Product aus Δ und 24stünd. Urinmenge, „Valenzzahl“ = V (Strauss).

Diese Zahl stellt den Effekt der „Moleculardiurese“ (v. Koranyi) dar. Statt ihrer kann man auch ihr Aequivalent in NaCl angeben. So spricht A. v. Koranyi stets von dem Kochsalzäquivalent (a) der Valenzzahl, welche $= \frac{V}{61,3}$ ist, und Lindemann dividirt $\frac{V}{613}$. Claude und Balthazard sprechen von einer „diurèse moléculaire totale“, indem sie die Valenzzahl noch durch das Körpergewicht P dividiren. Diese Werthe geben ein Bild einerseits von der Höhe der osmotischen Concentration des Urins, andererseits von der Anzahl der innerhalb 24 Stunden ausgeführten osmotisch wirksamen Molecüle, informiren jedoch nicht über die Art derselben. Nach dieser Richtung unterscheidet v. Koranyi „Chloride und Achloride“, indem er den procentischen Kochsalzgehalt des Harnes bestimmt = NaCl (v. Koranyi), = p (Claude und Balthazard), K (Zikel), und den Quotienten $\frac{\Delta}{\text{NaCl}} = \text{f}$ berechnet.

Statt $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ könnte man auch $\frac{\Delta}{\text{Electr. Leitungswiderstand}}$ als besondere Berechnungsart wählen, doch genügt für den beabsichtigten Zweck im allgemeinen auch nach unseren Erfahrungen der Quotient $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ (cf. S. 340).

Andere Autoren haben zu gleichem Zwecke noch weitere Quotienten bestimmt,

so hat Tausk den Quotienten $\frac{N}{NaCl}$ und Waldvogel den Quotienten $\frac{\Delta}{N}$ berechnet.

v. Koranyi weist darauf hin, dass man das Verhältniss der Achloride zu den Chloriden auch in der Weise bestimmen kann, dass man vom Kochsalzäquivalent der Valenzzahl (a) die Gesammtmenge des ausgeschiedenen Kochsalzes abzieht. Wir wollen den so erhaltenen Werth a_1 nennen. Nach Claude und Balthazard erreicht man dieselbe Orientirung, wenn man von Δ den mit 60,5 multiplicirten Werth für den procentualen Kochsalzgehalt abzieht. Wir wollen diesen Wert Δ_1 nennen, unterscheiden uns aber von Claude und Balthazard dadurch, dass wir statt mit 60,5 mit 61,3 (Dreser'scher Werth) dividiren.

Unter normalen Verhältnissen beträgt der Werth für den 24stündigen Mischurin

1. Δ = Gefrierpunktserniedrigung

nach v. Koranyi	zwischen	1,26°	und	2,35°
Lindemann	„	0,90°	„	2,71°
M. Senator	„	0,92°	„	2,21°
Waldvogel	„	0,87°	„	2,28°
eigenen Beobachtungen	„	0,91°	„	2,43°

(Bei einem Falle von Diabetes insipidus [über 6 Liter Urin] habe ich einmal $\Delta = -0,11°$ beobachtet!)

2. V = Valenzzahl = Δ mal Urinmenge (aus a umgerechnet)

nach v. Koranyi	zwischen	1563	und	3126
Lindemann	„	766	„	3545
M. Senator	„	1386	„	3770
eigenen Beobachtungen	„	1112	„	3359

(Wiederholt habe ich bei länger dauerndem Vorkommen von Werthen für V unter ca. 800 bei Nephritikern eine Neigung zu Hydropsien beobachtet, doch lassen sich hier ganz scharfe Zahlen vorerst nicht angeben).

3. NaCl = der procentuale Kochsalzgehalt.

nach v. Koranyi	zwischen	0,85	und	1,54	pCt.
Lindemann	„	0,09	„	1,38	„
M. Senator	„	0,72	„	2,11	„
eigenen Beobachtungen	„	0,26	„	1,58	„

4. $\frac{\Delta}{NaCl} = f.$

nach v. Koranyi	zwischen	1,23	und	1,69	pCt.
Lindemann	„	1,45	„	13,17	„
M. Senator	„	0,98	„	1,83	„
Waldvogel	„	1,06	„	2,33	„
eigenen Beobachtungen	„	1,01	„	3,54	„

5. a = Kochsalzäquivalent der Valenzzahl.

nach v. Koranyi	zwischen	25,5	und	51,0	pCt.
Lindemann	„	12,5	„	58,0	„
M. Senator	„	22,6	„	61,5	„
eigenen Beobachtungen	„	19,6	„	54,8	„

6. a_1 = Differenz zwischen Kochsalzäquivalent und Gesammtkochsalz.

Aus a und a_1 lässt sich berechnen, wieviel pCt. des Kochsalzäquivalentes auf die Achloride entfallen. Wir nennen diese Zahl A. Nach Kenntniss von A lässt sich auch der auf die Achloride entfallende Werth von Δ und V berechnen. Wir nennen diese Werthe Δ_1 und V_1. Δ_1 lässt sich übrigens auch aus der Differenz zwischen Δ und dem auf die Chloride entfallenden Werth für die Gefrierpunktserniedrigung ermitteln.



Von den hier mitgetheilten Werthen halten wir ausser der Urinmenge und Δ vor allem V sowie $\frac{\Delta}{NaCl}$ (bezw. a_1 oder Δ_1 oder V_1), als unser Verständniss klinischer Vorgänge thatsächlich fördernd, für wichtig. Die übrigen Werthe stellen theils mehr, theils weniger Umschreibungen von Kenntnissen dar, die man durch die genannten Bestimmungen gewonnen hat, theils erweitern sie diese nicht sehr wesentlich. Insbesondere halten wir aus hier nicht näher zu erörternden Gründen die von v. Koranyi befolgte Benutzung des NaCl als eines Indicators für das Verhalten sämmtlicher Salze wenigstens für practische Zwecke für ausreichend.

Wenn wir die bisher mitgetheilten Zahlen für die einzelnen kryoscopischen Werthe überblicken, so fällt zunächst die Grösse des Spielraums auf, innerhalb dessen wir die Werthe sowohl bei demselben Untersucher als bei den verschiedenen Untersuchern schwanken sehen. Dieser Spielraum ist so gross, dass es häufig nicht bloss sehr schwer, sondern geradezu unmöglich ist, von einem bestimmten Werthe zu sagen, ob er noch in den Bereich des Normalen fällt, oder schon pathologisch ist.

Als Gründe dieser auffallenden Erscheinung wurde bisher folgendes angegeben:

1. Köppe hat darauf aufmerksam gemacht, dass durch die Mischung der einzelnen Tagesportionen eine Aenderung in der Gesammtmenge der osmotisch wirksamen Valenzen zu Stande kommt, und zwar je nachdem der Vorgang der Neutralisation oder der electrolytischen Dissociation überwiegt.

2. v. Koranyi hat an 3 Theilnehmern einer Ruderregatta gezeigt, dass unter dem Einfluss reichlicher Körperbewegung der Werth für a (Kochsalzäquivalent der in 24 Stunden ausgeschiedenen osmotischen Valenzen) erheblich absinken kann, und dass $\frac{\Delta}{NaCl}$ unter den gleichen Bedingungen ansteigen kann. In Letzterem sieht v. Koranyi einen Ausdruck von Verlangsamung der Nierencirculation. Nach Untersuchungen, die wir selbst über den Einfluss starken Schwitzens auf den NaCl-Gehalt des Urins und auf $\frac{\Delta}{NaCl}$ ausgeführt haben, erscheint es ferner möglich, dass an der Entstehung beider Erscheinungen auch das Schwitzen betheiligt sein kann.

3. v. Koranyi macht bezüglich des Einflusses verschiedener Ernährung auf die uns hier interessierenden Verhältnisse gleichfalls eine Reihe von Angaben. Er fand bei dem Hungerkünstler Succi für Δ, ehe Albuminurie auftrat, Werthe innerhalb normaler Breite, dagegen sanken die Werthe für a derart, dass sie am 10. Hungertage = 10,73, am 20. Tage = 4,66 und am 28. Tage 2,37 betrugen, während der Werth für $\frac{\Delta}{NaCl}$, der am ersten Tage 1,56 betragen hatte, am 10. Tage 16,20, am 20. Tage 21,49 und am vorletzten Tage volle 70 betrug. Ferner weist schon v. Koranyi, ebenso wie später Lindemann und M. Senator, auf den grossen Einfluss einer reichlichen Wasserzufuhr auf den Ausfall von Δ hin, der so gross sei, dass er „die klare Uebersicht des Zusammenhangs der verschiedenen Bedingungen mit Δ grosse Schwierigkeiten" bereite. Waldvogel beobachtete unter dem Einfluss des Hungerns ähnliches wie v. Koranyi und sah ferner in 2 Versuchen verschiedene Zeit nach dem Mittagessen die Werthe für Δ_1, V, $\frac{\Delta}{NaCl}$ verschieden gross ausfallen.



Auch His jr. und ich selbst wiesen auf Aehnliches hin. So sah ich bei einem Nierengesunden unter dem Einfluss verschiedener Ernährung folgende Aenderungen im Verhalten der einzelnen unter osmologischen Gesichtspunkten interessierenden Werthe eintreten.

Gewöhnliche Krankenhausernährung.
Mittel aus 2 Tagen.

Urinmenge	Δ	Val.	NaCl	$\frac{\Delta}{NaCl}$	N in pCt.	$\frac{\Delta}{N}$	Ges. N.
1410 ccm	1,37	1932	0,64	2,14	1,15	1,19	16,21
Diät: 3 Liter Milch + 250 g Brot. Mittel aus 2 Tagen.							
1680 ccm	0,92	1546	0,26	0,26	0,82	1,12	13,77
Diät: dieselbe + 3 Eier + 50 g Gluton + 15 g NaCl. Mittel aus 2 Tagen.							
2040 ccm	1,55	3160	0,96	1,61	1,23	1,27	25,1

In einem anderen Falle (chron. Gelenkrheumatismus) mit gleichfalls intacter Nierenfunction beobachtete ich unter dem Einfluss reichlichen Wassertrinkens
(im Mittel von 2 Tagen)

Urinmenge = 3950 ccm. Δ = 0,34°. NaCl = 0,32. $\frac{\Delta}{NaCl}$ = 1,01;

während vorher die

Urinmenge = 1600 ccm 1,22° 0,86 1,42

betragen hatte.

Bei einem Falle von Speiseröhrenkrebs, der durch eine Magenfistel nur mit Milch, Sanatogen und Mehlsuppen, also mit einer chlorarmen Nahrung ernährt wurde, sah ich zur Zeit der Inanition folgendes.

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent a	Kochsalz pCt.	Ges.-Menge d. Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Ges.-Kochsalz	Achloride pCt.	Δ_1 °C.	V_1
3. 8.	400	2.17	868	14,2	0,58	2.3	4.00	11.9	83.7	1,82	726.5
4. 8.	550	2.23	1226	20.0	0,55	3.0	4.05	17.0	84.8	1.89	1039.6
5. 8.	710	2,22	1576	25.6	0.82	5.8	2.70	19.9	77.4	1.71	1219.8
6. 8.	520	2.16	1512	24.7	0.61	3.2	3.54	21.5	87,0	1.88	1315.4
7. 8.	290	2,08	603	9.8	0.26	0.8	8.00	9.0	93.0	1,93	560,8

Es zeigen diese Beobachtungen, einen wie hohen Einfluss die Menge des zugeführten Wassers und Kochsalzes auf Δ, NaCl, $\frac{\Delta}{NaCl}$ zu äussern vermag. Die Aenderung der Ernährung macht sich auch beim Säugling am Urin bemerkbar. So fanden Sommerfeld und Röder nach Ernährung mit verdünnter Kuhmilch Δ = —0,13° bis 0,95°, bei Vollmilchnahrung Δ — zwischen - 0,32° bis 1,4°, bei Buttermilchnahrung Δ = —0,40° und 0,97°, bei Ernährung mit Muttermilch zwischen —0,065° und 0,405°. Im Gegensatz zum Erwachsenen sind

aber die Werthe beim Kinde von den Tageszeiten unabhängig, während sie beim Erwachsenen, selbst dann, wenn man das Nierensecret in relativ geringen Pausen untersucht, deutliche Unterschiede zeigen. Von der letzteren Eigenschaft der Nieren des Erwachsenen habe ich mich sogar bei Versuchen überzeugen können, bei welchen die betreffenden Versuchspersonen 12 Stunden vor Beginn des Versuches sowie während des Versuches selbst keine Nahrung zu sich genommen hatten. Ich gebe zum Beweis hier eine Reihe von Versuchen wieder, die in der Art vorgenommen wurden, dass die betreffenden Personen von Abends 6 Uhr bis Morgens 6 Uhr sich der Zufuhr von Speise und Trank enthielten und dann 5 Stunden lang stündlich Urin liessen, ohne dass sie in der Zwischenzeit etwas zu sich nahmen.

Nüchternversuche.

Die Vesuchspersonen haben zuletzt am Abend vorher um 6 h $1/2$ Liter Milchsuppe genossen und Abends um 8 h und um 10 h Urin gelassen.

Tabelle I.

Pelludat, chronischer Gelenkrheumatismus. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
6 h	120	1,04	125	2,04	1,10	1,32	0,94	0,72	35,3	0,37	44,1
7 h	65	1,25	81	1,32	1,30	0,84	0,96	0,48	36,3	0,45	29,4
8 h	60	1,32	79	1,30	1,34	0,80	0,98	0,50	38,4	0,51	30,3
9 h	75	1,20	90	1,47	1,22	0,92	0,98	0,55	37,4	0,45	33,7
10 h	80	1,16	94	1,53	1,10	0,88	1,06	0,65	42,5	0,50	40,0
11 h	100	1,03	102	1,66	0,96	0,96	1,06	0,70	42,2	9,43	43,0
	380		446	7,28		4,40		2,88			176,4

D[1]) $\frac{446}{380} = \mathbf{1{,}18^\circ}$, Schwankung von $\Delta = \pm\, 0{,}23^\circ$.

Koschorek, chronische interstitielle Nephritis. Krankengeschichte später.
Urin enthält $1/4$—$1/2$ pM. Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
Nachturin	260	0,64	166	2,5	0,57	1,48	1,12	1,02	41,0	0,26	68,1
6 h	250	0,72	180	2,94	0,74	1,80	0,97	1,14	40,0	0,29	72,0
7 h	80	0,71	56	0,91	0,74	0,59	0,96	0,32	35,2	0,25	20,2
8 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9 h	210	0,82	172	2,8	0,80	1,68	1,03	1,12	40,0	0,33	69,0
10 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11 h	120	0,56	67	1,09	0,82	0,98	0,68	0,11	10,1	0,06	6,8
	410		295	4,80		3,25		1,55			96,0

D $\frac{295}{410} = \mathbf{0{,}72^\circ}$, Schwankung von $\Delta = \pm\, 0{,}26$.

1) Anmerkung: D = Durchschnittswerth für Δ während der Versuchsdauer. Ueber die Ermittlung von D cf. S. 350. In denjenigen Stunden, in welchen — angegeben ist, wurde kein Urin gelassen.

Richter, Reconvalescenz von acuter Gastro-Enteritis. Krankengeschichte cf. später. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
6 h	135	0,98	132	2,16	0,94	1,27	1,04	0,89	41,2	0,40	54,3
7 h	90	1,17	105	1,71	1,05	0 95	1,12	0,76	44,4	0,52	46,6
8 h	70	1,09	76	1,24	1,00	0,70	1,09	0,54	43,6	0,48	33,1
9 h	90	1,07	96	1,57	1,02	0,92	1,05	0,65	41,4	0,44	39,7
10 h	50	1,08	54	0,88	1,07	0,53	1,01	0,35	39,8	0,43	21,5
11 h	105	1,00	105	1,71	1,08	1,13	0,93	0,58	33,9	0,34	35,6
	405		436	7,11		4,23		2,88			176,5

$D \frac{436}{405} = \mathbf{1{,}08}°$, Schwankung von $\Delta = \pm 0{,}19°$.

Meltzer, Peripherische Neuritis. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
7 h	80	1,17	94	1,53	0,94	0,75	1,24	0,78	51,4	0,60	48,3
8 h	40	1,50	60	0,98	0,88	0,35	1,70	0,63	64,3	0,96	38,6
9 h	40	1,51	60	0,98	0,96	0,38	1,57	0,60	61,2	0,92	36,7
10 h	40	1,50	60	0,98	0,86	0,34	1,74	0,64	65,3	0,98	39,2
11 h	34	1,50	53	0,86	—	—	—	—	—	—	—
	235		327	5,33		>1,82					>162,8

$D \frac{327}{235} = \mathbf{1{,}39}°$, Schwankung von $\Delta = \pm 0{,}33°$.

Gerhards, Perniciöse Anämie. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
6 h	175	1,15	201	3,44	0,84	1,47	1,37	1,97	57,3	0,66	115,2
7 h	75	1,05	79	1,29	0,78	0,59	1,34	0,70	54,3	0,57	42,9
8 h	85	1,00	85	1,39	0,68	0,58	1,47	0,81	58,3	0,58	49,6
9 h	80	1,15	92	1,50	0,62	0,50	1,86	1,00	66,7	0,77	61,4
10 h	75	1,10	83	1,35	0,72	0,54	1,51	0 81	60,0	0,66	49,8
11 h	85	1,09	93	1,52	0,80	0,68	1,36	0,84	55,3	0,60	51,4
	400		432	7,05		2,89		4,16			255,1

$D \frac{432}{400} = \mathbf{1{,}08}°$, Schwankung von $\Delta = \pm 0{,}15°$.

Brückner, chronische interstitielle Nephritis. Krankengeschichte später.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	395	1,36	537
6 h	50	1,41	71
7 h	75	1,38	103
8 h	50	1,38	69
9 h	80	1,18	94
10 h	65	1,28	83
11 h	35	1,39	48
	305		397

a = 6.47.

$D \frac{397}{306} = \mathbf{1{,}03}°$, Schwankung von $\Delta = \pm 23°$.



Bei diesen 6 Versuchen ergaben sich Schwankungen für Δ, die innerhalb der 5 Versuchstunden zwischen $\pm 0,19^0$ und $\pm 0,33^0$ betrugen, wenn man den Maximalwerth für Δ zum Minimalwerth für Δ in Beziehung setzt. Nur einmal betrug die beobachtete Differenz 36 pCt. des in der später zu beschreibenden Weise ermittelten Durchschnittswerthes für Δ. In den übrigen 5 Versuchen entsprach aber die beobachtete Differenz einem erheblich geringeren Procentsatze des Durchschnittswerthes. Diese Beobachtungen beweisen, dass die Nieren des Erwachsenen auch ohne Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr zu verschiedenen Zeiten einen osmotisch verschieden concentrirten Urin bereiten. Wie wir aber später sehen werden, sind diese Schwankungen jedoch im Allgemeinen geringer, als die durch die Zufuhr bestimmter Flüssigkeitsmengen erzeugbaren Schwankungen.

Schon früher sind von verschiedenen Seiten Versuche zur Verbesserung der Versuchsanordnungen unternommen worden.

1. Versuche von Kövesi und Róth-Schulz.

Kövesi und Róth-Schulz verabreichten zum Studium der Verdünnungssecretion der Nieren in den späten Vormittags- oder frühen Nachmittagsstunden 1,8 Liter Salvatorwasser, das sie im Verlauf einer Stunde trinken liessen und bestimmten die Urinmenge und den Gefrierpunkt in den halbstündig entleerten Harnportionen etwa 5 Stunden lang. Sie fanden dabei einige Stunden nach der Zufuhr ein ganz erhebliches Absinken der osmotischen Concentration des Urins.

2. Versuche von Strauss und Nagelschmidt.

Ich selbst hatte im Verein mit Nagelschmidt fast gleichzeitig und unabhängig von Kövesi uud Róth-Schulz Versuche in der Art angestellt, dass ich einer Reihe von Personen 250 ccm einer 10proc. Kochsalzlösung auf nüchternen Magen verabreichte und in den auf die Ingestion folgenden 5 Stunden in $^3/_4$ stündlichen Pausen Menge, Δ, und NaCl am Urin bestimmte. Gleichzeitig stellten wir Parallelversuche mit Verabreichung von 250 ccm Wasser auf nüchternem Magen an. Bei den ersteren Versuchen fanden wir $1^1/_2$—2 Stunden p. ing. eine Erhöhung von Δ und NaCl, bei den letzteren 1—3 Stunden p. ing. eine Erniedrigung der genannten Werthe eintreten.

3. Vorgehen von Zikel.

Zikel empfiehlt um 7 Uhr Abends „ein leichtes, möglichst festes Abendbrod ohne Salzzusatz“ zu geben. Um 9 Uhr Abends erhält die Versuchsperson genau 150 ccm Milch, die auf einmal genommen werden soll. Von nun an wird bis zum Schluss des Versuchs, der am nächsten Morgen um 9 Uhr erfolgt, die Zufuhr von Speise und Trank sistirt. Vor dem Einschlafen wird Urin gelassen und dann nicht mehr bis 9 Uhr Vormittags. Dieser letztere Urin wird untersucht. (Wird Urin in der Zwischenzeit gelassen, so soll nur der zwischen 6 und 9 Uhr Vormittags gelassene Urin zur Untersuchung verwandt werden.) Dieser „Normalharn“ soll eine für jedes Individuum — bei normalen und pathologischen Fällen — längere Zeit andauernde specifische Constante aufweisen. Man soll im Verlauf einer Woche täglich fast denselben Befund erhalten.

Wenn ich die hier mitgetheilten Versuchsanordnungen auf Grund eigener Erfahrungen einer Kritik unterziehe, so muss ich die von Kövesi



und Róth-Schulz befolgte Versuchsanordnung als eine unseren Einblick in die osmotischen Vorgänge thatsächlich fördernde unbedingt anerkennen, doch hat sie nach meinen Erfahrungen zwei Schattenseiten. 1) Die grosse Menge des Wassers (1,8), deren Aufnahme manchem Patienten schwer wird. 2) Die Zeit der Verabreichung, bei der es möglich ist, dass eine kurz vorher erfolgte Ingestion den Einblick in die Wirkung des Wassers stört. Nach meinen später hier zu erörternden Versuchen denke ich hier insbesondere an event. Morgens genossenes Kochsalz, dessen Einwirkung auf den osmotischen Druck des Urins stundenlang anhalten kann. Bei meinen eigenen früheren Kochsalzversuchen erwies sich als ein Uebelstand, dass infolge der hohen Concentration des Kochsalzes nicht selten Erbrechen und zuweilen Durchfall eintrat.

Die Versuchsanordnung Zikel's zeigte mir in 2 Versuchsreihen, in welchen ich sie anwandte, keineswegs die ihr vom Autor zugeschriebene Eigenschaft, dass man im Verlauf einer Woche täglich fast denselben Befund erhält (cf. Tab. 2). Ich habe mich bei der Nachprüfung auf 2 Versuchs-

Tabelle II. Versuchsanordnung nach Zikel.

1. Exner, abgelaufener acuter Gelenkrheumatismus. Pat. ist schon zwei Wochen fieberfrei und nierengesund.

Tag	Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Ges.-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
23. 5.	9 h	190	0,87	165	2,70	0,94	1,79	0,93	0,91	33,7	0,29	55,6
24. 5.	9 h	380	1,02	388	6,33	0,81	3,08	1,26	3,25	51,3	0,52	204,4
25. 5.	9 h	230	1,32	304	5,00	0,97	2,23	1,36	2,77	55,4	0,73	168,4
26. 5.	9 h	220	1,55	341	5,56	1,18	2,60	1,31	2,96	53,2	0,83	181,4

Maximale Differenz = $\Delta \pm 0,68°$.

2. Dzelski, chronischer Gelenkrheumatismus (fieberfrei, nierengesund).

Tag	Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Ges.-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
23. 5.	9 h	440	1,23	541	8,82	1,18	5,19	1,04	3.63	41,2	0,51	222,9
24. 5.	9 h	135	1,30	176	2,87	0,94	1,27	1,40	1,60	55,7	0,72	98,0
25. 5.	9 h	110	1,39	153	2,50	1,06	1,17	1,31	1,33	53,2	0,74	81,4
26. 5.	9 h	240	1,38	331	5,40	1,12	2,69	1,23	2,71	50,2	0,69	166,2
27. 5.	9 h	110	1,46	161	2,63	1,04	1,14	1,40	1,49	56,6	0,80	91,1
28. 5.	9 h	140	1,58	221	3,65	1,23	1,72	1,30	1,93	53,0	0,84	117,1

Maximale Differenz = $\Delta + 0,35°$.

reihen deshalb beschränkt, weil ich bei einer grossen Reihe ähnlicher Versuche, die ich schon vor dem Erscheinen des Zikel'schen Buches im Gang hatte, ein gleiches Resultat erhalten habe. Auch ich hatte in dem nüchtern grlassenen Urin ein gut verwendbares Testobject vermuthet und war in der Weise vorgegangen, dass ich die betreffenden Versuchspersonen, die Abends 6 Uhr ½ Liter (nicht gesalzener) Milchsuppe er-

hielten, zwischen 6 und 10 Uhr Abends, jedenfalls aber um 10 Uhr Abends, sowie Morgens 5 Uhr oder 6 Uhr ihre Blase entleeren liess und dann eine Stunde nach der morgendlichen Urinentleerung den zur Untersuchung bestimmten „Probeurin“ gewann. Von Abends 6 Uhr bis nach der Entleerung des „Probeurins“ erhielten die Versuchspersonen weder Speise noch Trank. Derartige Versuche habe ich bei 40 nierengesunden und nierenkranken Personen je an drei verschiedenen Tagen ausgeführt. Hierbei liessen zwar in einer Reihe von Fällen — besonders bei Nephritikern — die „Probeurine“ an den verschiedenen Tagen eine leidliche Uebereinstimmung (Differenz $\pm 0{,}20^{\circ}$) erkennen, doch war diese keineswegs constant, sondern es fanden sich nicht allzu selten, d. h. in über $^{1}/_{3}$ der Fälle, grössere Differenzen, die an den einzelnen Tagen einige male sogar mehr als $\Delta = \pm 0{,}60^{\circ}$ betrugen, wenn man den Minimalwerth von dem Maximalwerth abzieht[1]). Interessant war bei diesen Versuchen die Beobachtung, dass der von der Nacht stammende Urin sehr häufig einen niedrigeren Gefrierpunkt zeigte, als der zwischen 5 und 6 Uhr Morgens producirte Urin. Da Zikel sagt, dass die 150 ccm Milch wegen der Länge der Zeit nahezu unmessbar auf Δ des Harnes einwirken, so kann ich auch diese meine Versuche gegen die Verwendbarkeit der Zikel'schen Versuchsanordnung ins Feld führen. Uebrigens zeigten ja auch die bereits erwähnten Versuche, die ich bei nüchternen Versuchspersonen in der Weise vornahm, dass ich von 6 Uhr bis 11 Uhr Vormittag den stündlich gelassenen Urin untersuchte, Differenzen in Bezug auf den osmotischen Druck, wenn auch die Schwankungen zwischen 6 Uhr und 11 Uhr im Allgemeinen nicht allzu grosse waren, obwohl die betreffenden Versuchspersonen in der Zwischenzeit nichts zu sich genommen hatten.

Es bliebe also der reguläre Stoffwechselversuch zu betrachten. Dieser ist aber, wenn er exact ausgeführt werden soll, so umständlich, dass die Frage, ob die Vorzüge der Zuverlässigkeit seines Ergebnisses derartige sind, dass man Grund hat, die Umständlichkeit und Unbequemlichkeit seiner Ausführung in Kauf zu nehmen, besonders eingehend discutirt werden muss. Wie ich mich überzeugt habe, liefert selbst ein Stoffwechselversuch für unsere Frage an den verschiedenen Tagen keine gleichlautenden Ergebnisse, wenn man nicht gleichzeitig die Salz- und Wasserzufuhr genau regulirt. So sah ich bei 2 zuckerfreien Diabetikern, die mehrere Tage lang gleich ernährt wurden, ohne dass jedoch Wasser- und Salzzufuhr genau regulirt wurde, folgendes Verhalten:

1) Anmerkung: Mit Rücksicht auf die zahlreichen in dieser Arbeit mitzutheilenden Tabellen beschränke ich mich hier lediglich auf die Anführung des Ergebnisses dieser Versuchsreihe und verzichte auf die Wiedergabe der betreffenden Tabelle.

Tabelle III. Bunkow. Diabetes, aglykosurisches Stadium, Urin ohne Albumen.
Diät: 4 Eier, 80 g Rindfleisch, 80 g Butter, 125 g Speck, 80 g Kalbfleisch, $^1/_2$ Liter Bouillon, 1 Liter Kaffee, $^1/_8$ Liter Cognac, 250 g Diabetikergemüse.

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Ges.-Menge d. Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquival. (a) — Ges.-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1	Ges.-N	N pCt.	$\frac{\Delta}{N}$	$\frac{\Delta}{NaCl}$
17. 6.	1960	—1.44	2822	46.0	1.00	19.6	1.44	26.4	57.4	0.83	1619.8	12.05	0.62	2,32	0.62
18. 6.	2380	—1.14	2713	44.2	1.07	25.5	1.06	18.7	42.3	0.48	1147.6	14.70	0,62	1.84	0.58
19. 6.	2350	—1.03	2421	40.0	0.88	20.7	1.17	19.3	48.2	0.50	1166.9	13.16	0.56	1.84	0.64
20. 6.	2160	—1.31	2830	46.0	0.66	14.3	1.99	31.7	70.0	0.92	1981.0	12.94	0.60	2.18	0.91
24. 6.	1670	—1.18	1971	32.2	0.74	12.4	1.60	19.8	61.5	0.73	1212.2	11.18	0.67	1.76	0.90
26. 6.	2300	—1.10	2530	41.3	0.82	18.9	1.33	22.4	54.2	0.60	1371.3	13.2	0.57	1.93	0.69
27. 6.	1850	—1.16	2146	35.0	0.76	14.1	1.53	20.9	60.0	0.70	1287.6	12.3	0.66	1.76	0.87
28. 6.	1460	—1,47	2146	35.0	1,06	15.5	1.38	19.5	56,0	0.82	1201.7	12,32	0,84	1,75	0,80

Tabelle IV. Linke, Diabetes und Lebercirrhose, aglykosurisches Stadium, Urin ohne Albumen.
Diät: 4 Eier, 80 g Rindfleisch, 80 g Butter, 80 g Kalbfleisch, $^1/_2$ Liter Bouillon, 1 Liter Kaffee, $^1/_8$ Liter Cognac, 250 g Diabetikergemüse.

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Ges.-Menge d. Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquival. (a) — Ges.-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1	Ges.-N	N pCt.	$\frac{\Delta}{N}$	$\frac{\Delta}{NaCl}$
17. 6.	1370	—1.58	2165	35.3	0,92	12.6	1.72	22.7	65.0	1.03	1407.3	12.75	0.93	1.70	1.01
18. 6.	2156	—1.14	2457	40.1	1.04	22.4	1.09	17.6	44.0	0.50	1081.1	12.04	0.56	2.03	0,54
19. 6.	1910	—0.95	1814	30.0	0.62	11.8	1.53	18.2	60.7	0.58	1101.1	12.22	0.64	1.50	1.03
20. 6.	1205	—1.25	1503	24.5	1.00	12.0	1.25	12.5	51.0	0,64	766.5	8.45	0.70	1.79	0.70
24. 6.	800	—1.42	1136	18,5	0,80	6.4	1.78	12.1	65.4	0.93	742.9	7.55	0.94	1,51	1.17
26. 6.	1160	—1.12	1299	21.2	0,86	10.0	1.30	11.2	53.0	0.59	688.5	8,45	0,73	1.53	0,85
27. 6.	1000	—1.14	1140	18.6	0.58	5.8	1,97	12.8	68.8	0.78	784.3	7.56	0.76	1.50	1.31
28. 6.	940	—1.53	1438	23.4	0.84	7.9	1.82	15,5	66.2	1.01	951.9	5,91	0.63	2.43	0,75

NB. Vom 20. 6. an bestand Diarrhoe.

Eine genaue Regulierung der Wasser- und Salzzufuhr neben der sonstigen Nahrungszufuhr erschwert aber die Benutzung einer Standardernährung an sich schon ganz ausserordentlich und sie kann dazu noch durch verschiedene Momente in ihrem Effecte durchkreuzt werden. So kann, wie ich bereits erwähnt habe, eine aus irgend welchem Grunde erzeugte starke Schweisssecretion das Ergebniss der Untersuchung ganz anders ausfallen lassen, als ohne Schwitzen. Ausserdem muss eine Probediät schon bei Gesunden meistens 2—3 Tage gegeben werden, bis eine völlige Einstellung des Organismus auf diese Diät erfolgt ist. Das wissen wir aus Stoffwechselversuchen, sowie aus fremden und eigenen Beobachtungen nach Injection von Methylenblau, ferner aus gewissen bei der Entzuckerung von Diabetikern gemachten Erfahrungen und aus dem Erscheinen von Arzneimitteln im Urin nach Aussetzen ihrer Darreichung. Mit Rücksicht auf die grosse Schwierigkeit und Unbequemlichkeit der Durchführung exacter Stoffwechseluntersuchungen bei gleichzeitiger genauer Dosirung der Flüssigkeit- und Salzzufuhr habe ich selbst von derartigen Untersuchungen für kryoskopische Zwecke Abstand genommen und es mir schon seit längerer Zeit angelegen sein lassen, eine Methode zu suchen, welche zwar nicht mit absoluter Genauigkeit, aber doch mit

einer für die Zwecke der klinischen Fragestellung ausreichenden Schärfe eine Antwort auf eine Reihe klinisch wichtiger Fragen giebt und dabei die Eigenschaft einer einfachen und relativ bequemen Ausführbarkeit besitzt. Die Anfänge meiner diesbezüglichen Untersuchungen reichen über $2^1/_2$ Jahr zurück und sind in der bereits erwähnten Arbeit von Nagelschmidt berichtet. Wie in den bereits dort mitgetheilten Untersuchungen, so habe ich auch weiterhin vor allem stets das Ziel vor Augen gehabt, das Verhalten der Nierenfunction auf die Zufuhr eines stets gleichen Probeingestums innerhalb einer in den einzelnen Fällen gleichen Zeit qualitativ und quantitativ genau kennen zu lernen. Quantitativ kam es mir dabei auf die Kenntnis der Gesammtmenge der ausgeschiedenen osmotisch wirksamen Valenzen an; qualitativ auf die Kenntniss der Grösse und Zeit des Eintritts der Gefrierpunktsänderung, sowie der Art und Menge der ausgeschiedenen osmotisch wirksamen Valenzen. Schliesslich sollte die betreffende Methode möglichst auch dem Einwande von Köppe Rechnung tragen und praktisch derartig beschaffen sein, dass die Urine möglichst frisch zur Untersuchung gelangten. Diesen sämmtlichen Forderungen glaubte ich nicht besser entsprechen zu können, als durch Benutzung des schon in meinen früheren Versuchen über alimentäre Glykosurie angewandten Versuchsschemas, das ich im Princip auch in meinen früheren kryoskopischen mit Nagelschmidt ausgeführten Untersuchungen verwerthet hatte.

Für die Zwecke meiner neuen, gleichzeitig verschiedene Punkte ins Auge fassenden, Fragestellung waren zunächst mehrere Vorarbeiten nöthig. Erstens musste festgestellt werden, wie man es erreicht, dass der nüchtern gelassene Urin möglichst wenig von der am Tage zuvor eingeführten Nahrung beeinflusst wird. Zweitens war zu untersuchen, wie die verschiedenen Nahrungsstoffe, die auf den osmotischen Druck des Urins Einfluss gewinnen — Wasser, Salze, Eiweisskörper — ihr Erscheinen in Bezug auf Zeit und Intensität geltend machen.

Hinsichtlich des ersteren Punktes fand ich es am besten, um 6 Uhr Abends einen halben Liter einer nicht gesalzenen Milchsuppe zu verabreichen und die Versuchspersonen zu veranlassen, abends 10 Uhr und morgens 5 Uhr Urin zu lassen. Bezüglich des zweiten Punktes ging ich in der Art vor, dass ich das Verhalten des Urins einmal nach Zufuhr einer bestimmten, in allen Versuchen gleich grossen, Menge Wassers, sodann nach Zufuhr der gleichen Menge Wasser plus einer in den einzelnen Versuchen gleichen Menge von Kochsalz, sowie von Harnstoffbildendem Material prüfte. Ich verabfolgte also am ersten Tage, im „Wasserversuch", ca. 500 ccm Wasser auf nüchternem Magen, am zweiten Tage, im „Kochsalzversuch", 10 g Kochsalz in 500 ccm Wasser und am dritten Tage, im „Eiweissversuch", 50 g Gluton in 500 ccm Wasser (in Form einer von Lucae's Apotheke fertig gelieferten Lösung). Ich



wählte die Dosis von 10 g Kochsalz auf 500 ccm Wasser, weil stärkere Kochsalzlösungen nach meinen Erfahrungen leicht erbrochen werden. Das Gluton bevorzugte ich deshalb, weil dasselbe im Wasser löslich ist und nach meinen bisherigen Erfahrungen in Form von Limonade von den Patienten nicht ungern genommen und auch gut vertragen wurde. Die drei Probelösungen wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen stets auf nüchternen Magen morgens um 6 Uhr verabreicht, nachdem die betreffenden Versuchspersonen zuletzt am Abend vorher um 6 Uhr eine nicht gesalzene Milchsuppe erhalten hatten und angewiesen worden waren, die Blase Nachts 10 Uhr sowie morgens 5 Uhr und 6 Uhr zu entleeren. Nach Einnahme der betreffenden Probelösung blieben die Versuchspersonen bis 11 Uhr Vormittag ruhig im Bette und unterliessen die Zufuhr sowohl von festem als von flüssigem Material. Der Urin wurde in Stundenportionen von 6—11 Uhr gesammelt und in den getrennten Portionen wurde Menge, $\triangle$, sowie NaCl bestimmt, sodass die Möglichkeit gegeben war, auch noch die Werthe V., $\frac{\triangle}{NaCl}$ a, a_1, $\triangle_1$ und V_1 zu berechnen. Während der drei Versuchstage wurden die Versuchspersonen annähernd gleichartig ernährt und insbesondere auf eine möglichst gleichartige Kochsalzzufuhr geachtet. Ohne dass ich hier weitere Einzelheiten dieser Versuchsanordnung begründen will — die Gründe sind theils durch Ausprobiren festgestellt, theils ergeben sie sich aus dem bisher Erörterten von selbst — will ich nur mittheilen, dass ich in der beschriebenen Weise an Nierengesunden und Nierenkranken mehr als 150 Einzelversuche angestellt habe. Da es mir zunächst vorwiegend darauf ankam, den Versuchsausfall bei Gesunden und bei Patienten mit gestörter Nierenfunction kennen zu lernen, so habe ich von Kranken vor allem Nephritiker und solche Patienten gewählt, bei welchen anatomische Veränderungen an den Nieren vermutet werden durften. Auf diese Weise glaubte ich am raschesten mich über die Frage informiren zu können, inwieweit anatomische Veränderungen an den Nieren diagnostisch verwerthbare Anhaltspunkte bei der kryoskopischen Harnuntersuchung gewähren.

Bei Benutzung der hier geschilderten Versuchsanordnung hat sich nun die an sich nicht wunderbare Thatsache herausgestellt, dass auch hier individuelle Verhältnisse eine gewisse — im Vergleich zu den bisherigen Versuchsanordnungen allerdings nicht zu grosse — Rolle spielen. Aus diesem Grunde kann ich nicht darauf verzichten, von atypischen Fällen das ganze Versuchsprotokoll mitzutheilen. Denn nur so wird es möglich sein, den Werth und die Ergebnisse der von mir benutzten Versuchsanordnung richtig zu beurtheilen. Den Typus selbst finden wir in dem Ergebniss der hier an erster Stelle mitzutheilenden Untersuchungen.

I. Wasserversuche.

A. Fälle, bei welchen △ des nüchtern gelassenen Urins über 1,0 betrug.

Hier fanden wir ein **typisches** Verhalten bei 5 gesunden Personen, 2 Fällen von chron. Gelenkrheumatismus, 2 Fällen von chron. Magenkatarrh, 1 Fall von Initialphthise, 1 Fall von beginnender Lebercirrhose, 1 Fall von Oxalurie und Uraturie, 1 Fall von Ulcus ventriculi, 1 Fall von Diabetes mellitus im zuckerfreien Stadium, sowie 1 Fall von chron. parenchymatöser Nephritis (Batke) und 1 Fall von chron. interstitieller Nephritis (Brosowski). Die beiden letzten Fälle zeigten 2 pM. Album. und Cylinder. (Genaueres über diese Fälle siehe später.)

a) **Typischer** Ablauf bei diesen Fällen.

1. Urinmenge. Die gesammte Urinmenge belief sich meist auf 400--800 ccm. Die grösste Urinmenge wurde meist in der 2., 3. oder 4. Stunde abgeschieden und betrug meist zwischen 200—400 ccm.

2. Die Gefrierpunktserniedrigung sank zur Zeit des Maximums der „Reaction" (2., 3. oder 4. Stunde) meist gegen 50 pCt. und mehr und lag meist unter —0,50°. Der geringste Werth für △ zur Zeit der Reaction betrug --0,23°.

3. Die Menge der ausgeschiedenen Valenzen betrug meist zwischen 350 und 550, a betrug meist 5,5--9,0.

4. Die Gesammtmenge des in 5 Stunden ausgeschiedenen Kochsalzes betrug meist zwischen 2,5 und 5,5 g. Die Procentzahlen schwankten meist zwischen 1,0 und 2,0 pCt. in den Zeiten, in welchen nicht eine künstliche Verdünnung erzeugt war.

5. Die Gesammtmenge der Achloride betrug meist zwischen 180 und 300 und machte häufiger weniger als 50 pCt. des Werthes für die Gesammtvalenzen aus.

6. $\frac{\triangle}{\text{NaCl}}$ lag meistens zwischen 0,9 und 1,8 und am häufigsten zwischen 1,00 und 1,50.

7. Der Durchschnittswerth für △ der innerhalb 5 Stunden gelassenen Urinmenge (ermittelt aus dem Valenzwerth dividirt durch die Urinmenge) = D betrug meist zwischen --0,50° und —0,70°.

Dass die Versuchsdauer von 5 Stunden in der That genügt, bewies der Umstand, dass △ nach 5 Stunden fast in allen Fällen wieder in die Gegend des am Anfang des Versuchs vorhanden gewesenen Werthes zurückgekehrt war, und dass das zugeführte Wasser wirklich die beobachtete „Reaction" erzeugt hatte, ergab sich aus einem Vergleich mit den bei nüchternem Verweilen der Versuchspersonen sowie mit den später bei den Kochsalzversuchen erhaltenen Werthen.

Eine Ausnahme vom Typus machten einige Fälle, insofern abnorm grosse Urinmengen (über 800) vorkamen. Es waren dies Fälle von Pyelitis, Cystitis, abgelaufener Bleikolik, nervöser Dyspepsie, Arthritis urica und chron. Nephritis (Uebergangsform: Fall Batke) und chron. interstitieller Nephritis (Heisbrink). In diesen Fällen war 2 mal das Maximum der Reaction schon am Ende der ersten Stunde zu beobachten, sonst fiel es an das Ende der 2. bezw. 3. Stunde. Ferner war in diesen Fällen die Menge der in toto ausgeschwemmten Valenzen auffallend hoch (V. bis 905, a bis 14, 76); nur in den Fällen von Pyelitis und Cystitis war sie auffallend niedrig, aber nicht jenseits der unteren Grenze. Es wurde also in den letzteren Fällen ein abnorm dünner Urin abgeschieden. Auch in dem Falle von chron. interstitieller Nephritis war der Werth für V_1 trotz Polyurie nahe der unteren Grenze.



Die betr. Fälle waren folgende:

Tabelle V.

Golke. Pyelitis chron. Urin enthält ganz geringe Spuren von Alb., aber keine aus der Niere stammenden Formelemente.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	120	0,91	109
6 h	70	1,00	70
7 h	170	0,73	124
8 h	300	0,29	87
9 h	275	0,24	66
10 h	90	0,83	75
	835		352

a = 0,42

$$D \frac{352}{835} = 0{,}42^{\circ}.$$

Jonas. Cystitis chron. Urin enthält minimale Spur von Alb., aber keine aus der Niere stammenden Elemente.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes.	Δ NaCl	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	295	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	350	1,15	403	6,58	0,82	2,87	1,40	3,71	56,4	0,65	227,3
7 h	400	0,27	108	1,76	0,25	1,00	1,08	0,76	43,1	0,12	46,5
8 h	250	0,34	85	1,39	0,34	0,85	1,00	0,54	38,8	0,13	33,0
9 h	95	0,81	77	1,26	0,82	0,78	1,00	0,48	38,8	0,31	29,9
10 h	50	1,26	63	1,03	1,16	0,58	1,08	0,45	43,7	0,55	27,5
11 h	50	1,37	55	0,90	1,20	0,48	1,14	0,42	46,7	0,64	26,7
	835		388	6,34		3,69		2,65			172,6

$$D \frac{388}{835} = 0{,}46^{\circ}.$$

Heisebrink. Chronische interstitielle Nephritis (typischer Fall), 39 jährige Frau, welche schon seit 10 Jahren an geringgradiger Albuminurie, Herzklopfen, Athemnoth etc. leidet. Es besteht zur Zeit leichte Polyurie, heller klarer Urin, Alb. 2 pM. Leichte Herzvergrösserung. Erhöhung der Pulsspannung.

5 h	300	1,15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	110	0,74	81	1,33	0,69	0,75	0,99	0,58	43	0,32	34
7 h	260	0,42	109	1,78	0,39	1,01	0,42	0,77	43	0,18	47
8 h	225	0,46	104	1,70	0,51	1,15	0,40	0,55	32	0,15	33
9 h	240	0,40	96	1,57	0,47	1,13	0,35	0,44	22	0,09	21
10 h	175	0,58	102	1,67	0,38	0,67	0,87	1,00	59	0,35	60
11 h	100	0,88	88	1,44	0,91	0,91	0,97	0,53	37	0,33	33
	1000		499	8,16		4,87		3,29			194

$$D \frac{499}{1000} = 0{,}50^{\circ}.$$



Eine Ausnahme vom Typus machten ferner die Fälle 1. Ott, 2. Strömer, 3. Uhlemann, sämmtlich = Athritis urica; 4. Schneider, chron. Gelenkrheumatismus; 5. Linke, Diabetes mit Lebercirrhose, 6. Söhnel, Diabetes mellitus (gravis) und Diaceturie, insofern hier eine ausgeprägte Gefrierpunktsreaction fehlte (Tab. VI.) In dem letzteren Falle war $\frac{\Delta}{NaCl}$ und demgemäss die relative Menge der Achloride abnorm hoch, und es gehört der Fall deshalb eigentlich schon in das Gebiet des Pathologischen.

Tabelle VI.

Ott. Arthritis urica. Pat., Bierbrauer, ist 61 Jahre alt und wurde bereits vor 6 Jahren wegen eines typischen Gichtanfalles in der Klinik behandelt. Er klagt seit 20 Jahren über Reissen in den verschiedensten Gelenken, hat mehrere Gichtanfälle gehabt und zeigt einen Tophus am Ohre, aus welchem saures harnsaures Natron gewonnen wird. Es besteht Polyurie, aber keine Albuminurie. Pat. ist Potator strenuus.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-Kochsalz	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	105	0,98	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	325	1,03	335	5,47	0,88	2,86	1,17	2,61	47,7	0,49	159,8
7 h	570	1,04	593	9,67	0,86	4,90	1,21	4,77	49,30	0,51	292,3
8 h	100	0,93	93	1,52	0,86	0,86	1,08	0,66	43,4	0,40	40,4
9 h	50	1,03	52	0,85	0,82	0,41	1,26	0,44	51,8	0,53	26,9
10 h	80	0,09	79	1,29	0,86	0.69	1,15	0,60	46,5	0,46	36,7
11 h	90	0,98	88	1,43	0,88	0,79	1,24	0,64	44,8	0,44	39,4
	890		905	14,76		7,65		7,11			535,7

$$D \frac{905}{890} = \mathbf{1{,}02}^{\circ}.$$

Dieser Patient zeigte zu anderer Zeit folgendes kryoskopisches Verhalten des 24stündigen Mischurins:

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-Kochsalz	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
4. 8.	3225	0,81	2612	42,6	0,62	20,0	1,30	22,6	53,0	0,43	1384,4
5. 8.	2290	0,94	2153	35,1	0,78	17,9	1,20	17,2	50,0	0,47	1076,5
6. 8.	2550	0,92	2346	38,3	0,78	19.9	1,18	18,4	48,0	0,44	1126,0
7. 8.	1900	0,98	1862	30,4	0,63	12,0	1,56	18,4	60,5	0,59	1126,5

Strömer. Arthritis urica. Patient ist 45 J. alt, Maler, hat seit 10 Jahren jedes Jahr einen Gichtanfall. Vor einigen Wochen erfolgte ein neuer Anfall im r. Grosszehen- und Kniegelenk, der jetzt im Abklingen ist.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-Kochsalz	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	50	1,08	54	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	75	1.09	82	1,34	1.06	0.80	1,03	0,54	40	0,44	33
7 h	155	0.91	142	2.33	0,92	1,43	0,99	0,90	39	0,36	55
8 h	240	0,78	187	3.07	0,78	1,87	1,00	1,20	39	0,31	73
9 h	150	0,95	143	2,34	0,93	1,40	1,02	0,94	40	0,40	57
10 h	145	0,89	129	2,11	0,72	1,04	1,23	1,07	51	0,45	66
11 h	80	0,93	74	1,21	0,84	0,67	1,37	0,54	44	0,41	33
	770		675	11,06		6,41		4,65			284

$$D \frac{675}{770} = \mathbf{0{,}88}^{\circ}.$$



Uhlemann. Arthritis urica. Chron. analbuminurische Nephritis? Beginnende Compensationsstörung von Seiten des Herzens. Der 58jährige Patient litt früher wiederholt an Gichtanfällen in den Grosszehengelenken und kommt mit einer ausgeprägten Herzhypertrophie, erhöhter Pulsspannung sowie mit Zeichen beginnender Compensationsstörung (Dyspnoe, Cyanose, Knöchelödeme) in die Klinik. Der Urin ist dabei hell, klar, frei von Albumen und an Menge nicht deutlich vermindert. Vor 16 Jahren soll eine Nierenentzündung mit Schwellung der Unterschenkel bestanden haben.

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	190	1,20	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	350	1,19	417	6,80	0,86	3,01	1.37	3,79	55,7	0,66	232,3
7 h	205	1,06	217	3,55	0,78	1,60	1,36	1,95	55,0	0,58	119,3
8 h	80	0,78	62	1,01	0,60	0,48	1.30	0,53	52,5	0,41	32,6
9 h	150	0,95	143	2,33	0,72	1,08	1,32	1,25	53.6	0,51	76,6
10 h	135	0,86	116	1,60	0,72	0,97	1,20	0,92	49,0	0,42	56,8
11 h	100	0,96	96	1,24	0,86	0,86	1,12	0,38	30,6	0,29	29,4
	670		634	10,03		4,99		5,04			314,7

$$D \frac{634}{670} = 0{,}95^{\circ}.$$

Schneider. Chron. Gelenkrheumatismus. Pat. ist Potator strenuus. Urin ohne Alb.

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	375	1,01	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	75	1,00	75	1,22	0.98	0,73	1,01	0,49	40.0	0,40	30,0
7 h	130	0.97	126	2.06	0,96	1.25	1.01	0,81	40.0	0,39	50,4
8 h	95	0.97	92	1,50	0,99	0.94	0,98	0.56	37.3	0.36	34,3
9 h	140	1,00	140	2,28	0,99	1,38	1.01	0,90	40.0	0,40	56,0
10 h	105	1,00	105	1,73	1.01	1,06	0,99	0.67	38,7	0,39	40.6
11 h	80	0,97	78	1,27	0,99	0.79	0,98	0.48	37,8	0,37	29.5
	550		541	8,84		5.42		3,42			210,8

$$D \frac{541}{550} = 0{,}98^{\circ}.$$

Linke. Diabetes mellitus mit Lebercirrhose. Urin ohne Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
5 h	500	1,41	705
6 h	65	1,78	116
7 h	90	1,76	158
8 h	90	1,62	146
9 h	80	1,69	135
10 h	60	1,58	95
11 h	75	1,76	132
	395		666

a = 10,86.

$$D \frac{666}{395} = 1{,}69^{\circ}.$$



Söhnel. Diabetes mellitus, schwere Form mit Lungentuberculose, keine Albuminurie, aber Diaceturie.

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1	Zuckergehalt pCt.
5 h	110	1,17	129	—	—	—	—	—	—	—	—	3,2
6 h	115	1,22	140	2,29	0,52	0,60	*2,35*	1,69	74	0,90	104	3,2
7 h	75	1,20	90	1,48	0,53	0,40	*2,27*	1,08	73	0,88	66	2,4
8 h	75	1,22	91	1,49	0,54	0,40	*2,26*	1,09	73	0,89	81	2,4
9 h	75	1,15	86	1,42	0,50	0,38	*2,30*	1,04	73	0,84	72	1,9
10 h	135	1,07	144	2,36	0,48	0,65	*2,23*	1,71	72	0,77	111	4,4
11 h	115	1,08	124	2,03	0,49	0,56	*2,20*	1,47	72	0,77	96	3,9
	475		535	8,78		2,39		6,39			426	

$$D \frac{535}{547} = \mathbf{1{,}13^{\circ}}.$$

W e i t e r e   A u s n a h m e n   v o m   T y p u s zeigten die Fälle Hiesemann (initiale Tuberculose während einer Tuberculinkur (Schweisse) und Brückner (chronische Nephritis vorwiegend interstitieller Natur), insofern sie zwar Oligurie zeigten (360 bezw. 330 ccm), sich aber sonst normal verhielten. Fall Seipel (Fall von chronisch interstitieller Nephritis mit Compensationsstörung) zeigte bei sonst normalem Verhalten einen niedrigen Werth für V_1, während der Fall Meseke (Gicht, analbuminurische Nephritis [Obduction]) sich nur durch eine Verminderung der Kochsalzmenge und eine geringgradige Verminderung der Valenzmenge auszeichnete. Fall Hennig (Vitium cordis mit leichter Compensationsstörung) steht an der Grenze des Pathologischen, insofern als sich bei ihm Unregelmässigkeiten im Ablaut zeigten. Eine langhingezogene und noch spät zu beobachtende Gefrierpunktsreaction zeigten Brunkow (Diabetes) und Kahrs (Lebercirrhose).

Tabelle VII. Hiesemann. Initiale Tuberkulose. Patient wird mit Tuberculin R behandelt, schwitzt uud fiebert zuweilen. Urin ohne Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	200	1,95	—
7 h	30	1,91	57
8 h	125	0,71	89
9 h	100	0,80	80
10 h	60	1,25	75
11 h	45	1,62	73
	360		374

a = 6,1.

$$D \frac{374}{360} = \mathbf{1{,}04^{\circ}}.$$

Brückner, W., 18 Jahre, Schuhmacher, erkrankte vor 1½ Jahren an Scharlach. Vor ca. ¼ Jahr klagte er über Schmerzen in beiden Rückenseiten, in der Nierengegend, sowie über allgemeine Mattigkeit und Blässe.

Der objective Befund ergiebt einen blassen, aber gut genährten jungen Mann ohne Oedeme und Exantheme. Die Untersuchung des Thorax ergiebt an den Lungen nichts Abnormes. Herzspitzenstoss überragt die linke Mammillarlinie etwas. 2. Aortenton

ist leicht accentuirt. Der Puls ist regelmässig, etwas gespannt. Der Tonus schwankt zwischen 115 und 170 mm Hg (Gärtner). Am Abdomen ist kein auffallender Befund. Der Urin ist hell, klar, beträgt zwischen 1000 und 2000 und enthält meist 1—2 pM. Albumen. Mikroskopisch finden sich Leukocyten, hyaline und granulirte Cylinder, sowie Epithelien in wechselnder Menge. Pat. klagt häufig über dyspeptische Erscheinungen, Kopf- und Rückenschmerzen und hat einige Male trüben eiweissreichen Urin — der Eiweissgehalt zeigt vorübergehend 6—10 pM. — sowie Erythrocyten im Urin. 2mal erfolgte ein urämischer Anfall; auch zeigte Pat. während seines halbjährigen Aufenthaltes in der Klinik zweimal Gedunsensein des Gesichtes. Einige Male waren auch vorübergehende Knöchelödeme vorhanden.

Diagnose: Chronische interstitielle Nephritis mit häufigen Exacerbationen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	75	1,55	—
7 h	80	1,06	85
8 h	120	0,88	106
9 h	60	1,33	80
10 h	30	1,38	41
11 h	40	1,51	60
	330		372

a = 6,07.

$$D \frac{372}{330} = 1{,}13^{\circ}.$$

Seipel, 42 Jahre, Maler, vor 10 Jahren Bleikolik. Seither fast in jedem Jahr im Sommer Bleikolik. Vor 1 Jahr hatte Pat. in den Grosszehengelenken „Rheumatismus". Ferner litt er einige Zeit an „Lungenkatarrh".

Der objective Befund ergiebt einen blassen, kräftig gebauten Pat. mit hochgradiger Dyspnoe und Oedemen an beiden Unterschenkeln, am Scrotum, sowie mit Ascites. Die Herzaction ist stürmisch, sehr erregt. Das Herz ist vergrössert. Es besteht am Herzen ein leises diastolisches Geräusch. Der Puls ist stark gespannt, schnellend. Die Leber ist vergrössert. Der Urin ist dabei klar, hell, spec. Gewicht 1010, Urinmenge zwischen 1100 und 2100. Albumen ist nicht vorhanden.

Diagnose: Analbuminurische chronische interstitielle Nephritis? Compensationsstörung von Seiten des Herzens. Bleigicht?

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kohhsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammtkochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	290	1,23	367	5,88	—	—	—	—	—	—	—
6 h	75	1,27	99	1,62	1,30	9.98	0.98	0,64	39.5	0.51	39.5
7 h	60	1,19	71	1,17	1.23	0.74	0,97	0.43	36.8	0.44	26.2
8 h	75	0 97	73	1.18	0,99	0.75	0.97	0,43	36.4	0.36	26,3
9 h	140	0.64	90	1,57	0.63	0.88	1.00	0,59	40.1	0,26	36.1
10 h	170	0.57	97	1.59	0,59	1.02	0,96	0.57	35.9	0,23	34.9
11 h	175	0,57	100	1.64	0,61	1,07	0,93	0.57	34.7	0,23	34.7
	620		431	7,05		4.46		2.59			158,2

$$D \frac{431}{620} = 0{,}69^{\circ}.$$



Meseke, 62 Jahre. Arthritis urica. Anfälle in beiden Grosszehengelenken im Abklingen. Analbuminurische chronisch interstitielle Nephritis. (Durch Obduction bestätigt.) Bei der mikroskopischen Untersuchung der Nieren finden sich ausser chron. interstitiellen Veränderungen Kalk-, aber nicht Harnsäureeinlagerungen. Das Herz ist vergrössert. Die Radialarterie war etwas verhärtet, der 2. Aortenton klappend. δ betrug $= -0{,}57^{0}$.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
6 h	205	1,02	207	3,37	0,47	0,96	2,12	2,41	72	0,72	149,0
7 h	130	0,53	69	1,13	0,35	0,46	1,51	0,67	59	0,31	40,7
8 h	185	0,46	85	1,22	0,23	0,43	2,00	0,79	63	0,29	53,5
9 h	95	0,77	73	1,19	0,47	0,45	1,64	0,74	61	0,47	44,5
10 h	50	1,02	51	0,83	0,59	0,30	1,73	0,53	65	0,66	33,6
11 h	70	0,97	68	1,11	0,53	0,37	1,83	0,74	67	0,74	45,2
	630		346	5,48		2,01		3,47			217,5

$$D\,\frac{346}{630} = 0{,}55^{0}.$$

Die kryoskopische Untersuchung des 24stündigen Mischurins ergab bei diesem Patienten in 3 Tagen folgendes:

1. Tag	1350	0,89	1202	19,6	0,47	6,4	1,90	13,2	67,3	0,60	808,9
2. Tag	1500	0,75	1125	18,4	0,50	7,5	1,50	10,9	60,0	0,45	675,0
3. Tag	1330	0,67	891	14,5	0,37	4,9	1,81	9,6	66,2	0,44	589,8

Hennig, Karl, Arbeiter, 34 Jahre alt, am 25. Juni in die Klinik aufgenommen, giebt an, von seinem 19. Jahr ab wiederholt an Gelenkrheumatismus gelitten zu haben. Seit einem Jahr ist er wegen Athemnoth zu längerer Unterbrechung der Arbeit gezwungen gewesen. Die Beine waren zeitweise angeschwollen. Seit December v. J. ist er in dauernder ärztlicher Behandlung. Wegen Zunahme der Athemnoth, Schwellung der Füsse und Unterschenkel, sowie wegen eines Spannungsgefühls über dem Magen suchte Pat. die Klinik auf. Die Untersuchung ergiebt einen mittelgrossen, kräftig gebauten Pat., dessen Hautfarbe leicht icterisch cyanotisch gefärbt ist. Eine deutliche Schwellung an den Beinen ist zur Zeit nicht vorhanden. Es besteht Athemnoth. Die Percussion der Lungen ergiebt überall vollen, lauten Schall, die Auscultation reines Vesiculärathmen. Am Herzen sind die Erscheinungen einer Aortenstenose und Aorteninsufficienz vorhanden. Der Puls beträgt 48, es besteht Bigeminie und Unregelmässigkeit der Herzaction. Die Leber ist vergrössert, hart uud druckempfindlich, die Milz ist nicht fühlbar. Der Urin ist goldgelb, klar, die Menge beträgt 1000 ccm, spec. Gewicht 1017. Im Sediment sind einzelne Leukocyten vorhanden. Während des Verlaufs der klinischen Beobachtung sind Wochen lang Erscheinungen von Herzmuskel-Insufficienz vorhanden. Die Urinmenge schwankt zwischen 600 und 1000 ccm. Der Puls ist unregelmässig und verlangsamt (zwischen 40 und 60). Pat. leidet an Athemnoth, Herzbeklemmungen u. s. w. Während im Anfang Spuren von Eiweiss im Urin waren, verschwinden diese. Die Urinmengen schwanken zwischen 400 und 1000 ccm.

Diagnose: Vitium cordis mit Compensationsstörung.



Befund am 26. Juni.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	400	1,38	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	80	1,43	114	1,86	1,30	1,04	1,10	0,82	44,1	0,63	50,3
7 h	50	1,42	71	1,16	1,34	0,67	1,06	0,49	42,2	0,60	30,0
8 h	55	1,23	68	1,11	1,06	0,58	1,16	0.53	47,7	0,59	32,4
9 h	70	1,11	78	1,27	1,06	0,74	1,05	0,53	41,7	0,46	32,5
10 h	70	1,22	85	1,39	1,06	0,74	1,15	0,65	46,8	0,57	39,8
11 h	120	0,62	74	1,21	0,88	1,06	0,70	0,15	12,4	0,77	9,2
	365		376	6,14		8,79		2,35			143,9

$$D\ \frac{376}{365} = 1{,}03^{\circ}.$$

In den folgenden 4 Wochen gelang es, durch die verschiedensten Herztonica zwar die Herzkraft zu bessern, jedoch nicht, volle Compensation herzustellen, sondern es blieb die Irregularität der Herzaction und die Leberschwellung bestehen.

Befund am 24. Juli.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	165	1,70	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	25	1,77	44	0,72	1,22	0,31	1,45	0,41	57,0	1,01	25.1
7 h	40	1,57	63	1,03	1,00	0.40	1,57	0,63	61.2	0,96	38.6
8 h	75	1,18	89	1,45	0,81	0,61	1,48	0.84	57,9	0,68	51,5
9 h	80	1,23	98	1,60	0,92	0.74	1,34	0.86	53,8	0.66	52,7
10 h	60	1,35	81	1,32	1,06	0,64	1.30	0,68	51.5	0.70	41,7
11 h	70	1,43	100	1,63	1,24	0,87	1,15	0,75	46,6	0,67	46,6
	325		431	7,03		3,26		3,77			231,1

$$D\ \frac{431}{325} = 1{,}33^{\circ}.$$

Brunkow. Diabetes mellitus. Urin ohne Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenz-werth
5 h	410	0,52	213
6 h	25	1,92	25
7 h	30	1,48	44
8 h	100	0.68	68
9 h	300	0.30	90
10 h	95	0,34	32
11 h	80	1,22	98
	605		332

a = 5,4.

$$D\ \frac{332}{605} = 0{,}55^{\circ}.$$

Kahrs (Versuch II). Lebercirrhose geringen Grades. Urin ohne Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ / NaCl	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	90	1,14	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	60	1,22	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 h	125	0,85	106	1,73	0,74	0,93	1,15	0,80	46,2	0,39	49,0
8 h	175	0,83	146	2,40	0,76	1,33	1,09	1,07	44,6	0,37	65,0
9 h	180	0,79	142	2,32	0,72	1,30	1,09	1,02	44,0	0,35	62,5
10 h	160	0,77	123	2,01	0,70	1,12	1,10	0,89	44,5	0,34	54,7
11 h	110	0,84	92	1,50	0,80	0,88	1,05	0,62	41,3	0,35	38,0
	750		609	9,96		5,56.		4,40			269,2

$$D\ \frac{609}{750} = 0{,}81^{\circ}.$$

b) Erhebliche Abweichungen vom Typus, **also einen pathologischen Verlauf,** liessen folgende Fälle erkennen, die im nüchternen Zustand Δ über 1,0 zeigten.

1. Fälle mit herabgesetzter Urinmenge, Fehlen einer ausgeprägten Gefrierpunktsreaction, aber normaler Valenzzahl.

Es waren dies die Fälle F-y (chron. Nephritis), Klamm (initielle Phthise) und Wilke (chron. Alkoholismus).

F-y, C., 30 Jahre, hat im Jahre 1890 Influenza und im Jahre 1896 Blasenkatarrh durchgemacht. December 1901 acquirirte er einen Ulcus durum. Schon im Frühjahr 1901 litt er, da er im Berufe häufiger Erkältungen ausgesetzt war, an Schmerzen in beiden Nierengegenden. Im December 1901 wurden die Schmerzen stärker. Es wurde Eiweiss im Urin festgestellt. Pat. suchte damals schon die Charité auf, wo er mit einer Schmierkur behandelt wurde. Er klagt jetzt noch über Schmerzen im Rücken. Der objective Befund ergiebt einen kräftig gebauten Pat. von gutem Ernährungszustand. Die Haut ist etwas blass. An der Lunge ist nichts Abnormes zu constatiren. Der Herzspitzenstoss ist in der linken Mammillarlinie im 5. Intercostalraum zu fühlen. Der Puls bietet nichts Auffallendes. Auch die Organe des Abdomens zeigen keinen auffallenden Befund. Der Urin ist hell und klar, beträgt zwischen 2000 und 2500 ccm, das specifische Gewicht schwankt zwischen 1003 und 1010, der Albumengehalt beträgt zwischen $^1/_4$—$^1/_2$ pM. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt nur eine sehr geringe Ausbeute. Es sind einzelne Plattenepithelien und Leukocyten zu sehen. Pat. klagt noch zeitweise über Nierenschmerzen, wird aber nach 5 Wochen als gebessert entlassen. — Diagnose: Subchron. Nephritis, vorwiegend vasculäre Form.

Tabelle VIII.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	110	1,02	—
7 h	100	1,13	113
8 h	20	1,13	23
9 h	50	1,14	57
10 h	75	1,13	85
11 h	140	0,71	99
	385		377

a = 6,15

$$D\ \frac{377}{385} = 0{,}98^{\circ}.$$



Kubarski. Reconvalescent von acut fieberhaftem Gelenkrheumatismus. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	30	1,55	—
7 h	vacat	—	—
8 h	110	1,46	161
9 h	35	1,47	51
10 h	55	1,37	76
11 h	145	0,77	112
	345		400

a = 6,53

$$D \frac{400}{345} = 1{,}16^{\circ}.$$

Klamm. Initielle Phthise, wird mit Tuberculin-R behandelt, schwitzt und fiebert zeitweise. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammtmenge des Kochsalzes	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
Nachturin	175	2,45	429	7,0	1,34	2,34	1,83	4,66	66,6	1,63	286,0
7 h	55	1,97	108	1,76	1,62	0,88	1,22	0,88	50,0	0,98	54,0
8 h	70	1,94	136	2,22	1,80	1,26	1,54	0,96	43,3	0,84	48,9
9 h	40	1,94	78	1,27	1,82	0,73	1,07	0,54	42,7	0,82	33,2
10 h	35	2,06	72	1,17	1,94	0,68	1,06	0,49	41,9	0,86	30,2
11 h	30	2,12	64	1,44	2,04	0,61	1,04	0,83	57,7	1,22	36,9
	230		458	7,86		4,16		3,70			203,2

$$D \frac{458}{230} = 2{,}0^{\circ}.$$

Wilke. Chronischer Alcoholismus. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammtmenge des Kochsalzes	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	685	0,41	—	—	—		—	—	—	—	—
6 h	665	0.92	612	9,98	0,98	6,51	0.94	3.47	35,0	0.32	186,7
7 h	130	1,10	143	2.35	1,04	1,35	1,06	1,00	42,6	0,47	61,0
8 h	40	1,27	51	0,83	1,18	0.47	1,08	0,36	43,4	0,55	22,1
9 h	35	1,58	55	0.90	1,14	0.40	1,40	0.50	55.5	0,88	30,8
10 h	35	1,63	57	0,93	1,19	0,42	1,38	0.51	54,8	0,89	31,2
11 h	25	1,62	41	0,67	1,06	0,27	1,53	0.40	59,7	0.97	24,5
	265		347	5,68		2,91		2,77			169,6

$$D \frac{347}{265} = 1{,}31^{\circ}.$$

2. Fälle mit herabgesetzter Urinmenge, Fehlen einer ausgeprägten Gefrierpunktsreaction und herabgesetzter Valenzzahl.

Es waren dies die Fälle Peschat (parenchymatöse Nephritis und Lebercirrhose), Brosowski (chron. interstitielle Nephritis), Batke, H—n und Müller (Uebergangsform zwischen chron. parenchymatöser und chron. interstitieller Nephritis; Radtke (Icterus catarrhalis), Friedrich (Carcinomcachexie mit Hydropsieen), Diwok (Ascites in Folge von Lebercirrhose), Nyerrod und Schmidt (Phthisis febrilis).



Peschat, Maurer, 54 Jahre, litt im Jahre 1878 an Lungenentzündung, die sich in späteren Jahren dreimal wiederholt haben soll. Vor ca. 2 Monaten trat Appetitlosigkeit und Druck in der Magengegend selbst bei geringer Nahrungsaufnahme auf. Seit ca. 4 Wochen wurde der Leib dicker und seit einigen Tagen schwollen die Beine an, wenn Pat. ausser Bett ist. Abends tritt zuweilen Frösteln auf.

Der objective Befund ergiebt einen mittelgrossen Mann von reducirter Ernährung mit leicht icterischer Hautfarbe und Oedemen bis zur Mitte der Unterschenkel. Es besteht ausgeprägter Ascites und es ist die Leber verhärtet und verkleinert zu fühlen. Der Urin ist frei von Albumen, enthält aber viel Indican sowie Urobilin und Bilirubin. Die Punction der Ascites ergiebt über 3 Liter hellgelbe seröse Flüssigkeit; $\delta = -0{,}57^{0}$. Die Urinmengen sind dauernd ausserordentlich spärlich, der Ascites sammelt sich wieder an, die Oedeme an den Beinen nehmen zu und Pat. stirbt unter den Zeichen von Herzschwäche.

Die Obduction ergiebt ausser Lebercirrhose und Milzschwellung schlaffe icterische Nieren von der Dimension 13:6,4. Die Rinde ist breit, opak, weisslich. Die Markkegel sind dunkelbraunroth. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt: Totale Fettmetamorphose der Epithelien der Tubuli contorti. Nur die Glomeruli erscheinen transparent, alles andere erscheint opak weisslich. In einzelnen Schlingen, sowie in den geraden Harnkanälchen gelbbraune Pigmentkörner in langen Reihen angeordnet, den Tubulis rectis entsprechend.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	135	1,54	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	12	1.74	21	0,34	0,26	0,03	*6.69*	0.31	91,2	1,59	19,1
7 h	25	1,58	39	0.64	0,24	0,06	*6,59*	0.59	92,2	1,46	35,9
8 h	27	1,59	43	0,70	0,26	0.07	*6.12*	0,63	90.0	1,43	38,7
9 h	23	1,55	36	0,59	0,26	0,06	*5,96*	0,53	89,8	1,39	32,3
10 h	30	1,51	45	0,73	0,26	0,08	*7,81*	0,65	89,0	1.34	40,1
11 h	12	1,62	19	0,31	0,26	0,03	*6.12*	0,28	90,3	1,46	17,0
	117		182	2,97		0,30		2,68			164,0

$$D \frac{182}{117} = 1{,}56^{0}.$$

Brosowski, Arbeitsbursche, 15 Jahre alt, ist fast 1 Jahr in klinischer Beobachtung, Pat. hat früher keine Krankheit durchgemacht. Er erkrankte Anfang Juli 1901 mit Uebelkeit, Mattigkeit, Fieber und einem Ausschlag, von dem der Arzt sagte, dass er Scharlach gewesen sei. Seither klagt er über Mattigkeit und allgemeine Schlaffheit und ein Arzt stellte bei ihm Eiweiss im Urin fest.

Die objective Untersuchung ergab einen blassen schwächlichen Patienten mit gedunsenem Gesicht. An den Füssen und Unterschenkeln sind leichte Schwellungen vorhanden. Die Untersuchung des Herzens ergiebt einen etwas hebenden Spitzenstoss, der die linke Mammillarlinie nach aussen etwas überragt. Die Töne sind rein, der 2. Aortenton ist leicht verstärkt. Die Unterleibsorgane zeigen nichts Auffallendes. Der Urin ist hellgelb, leicht getrübt und enthält 1 pM. Eiweiss. Im Sediment sind zahlreiche Leukocyten, einzelne rothe Blutkörperchen, granulirte und hyaline Cylinder. Während der etwa einjährigen Beobachtung schwankte die Urinmenge stets zwischen 1200 und 1800 ccm. Der Eiweissgehalt war stets niedrig, betrug $^1/_8$—$^1/_2$ pM., manchmal waren nur Spuren vorhanden und zeitweise war das Eiweiss ganz verschwunden. Zu anderen Zeiten bestand typische „cyclische“ Albuminurie. Die Oedeme, die in

den ersten Monaten der Beobachtung zeitweise vorhanden waren, schwanden bald ganz, doch blieb starke Blässe und eine leichte Vergrösserung des Herzens zurück. Der Blutdruck betrug meist gegen 120 mm Hg.

Diagnose: Chronisch interstitielle Nephritis.

Tabelle IX.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	215	1,71	368	6,0	1,54	3,31	1,11	2,69	44,8	0,77	164,8
6 h	25	2,20	55	0,90	—	—	—	—	—	—	—
7 h	28	1,94	54	0,88	1,10	0,31	1,77	0,57	65,0	1,26	35,1
8 h	25	1,76	44	0,73	1,10	0,28	1,60	0,45	61,6	1,08	27,1
9 h	18	1,95	35	0,57	1,10	0,20	1,50	0,37	65,0	1,27	22,7
10 h	28	2,15	60	0,98	—	—	—	—	—	—	—
	99		193	3,16							

$$D \frac{193}{99} = 1,95^{\circ}.$$

Batke, 20 Jahre, Schriftsetzer, ist am 30. Mai 1902 in die Klinik aufgenommen. Er giebt an, in der Kindheit an Scharlach gelitten zu haben und hat später in seinem Berufe mit Blei zu thun gehabt. Seit seinem Eintritt in seinen Beruf will er viel an Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Uebelkeit etc., sowie an Stuhlverstopfung gelitten haben. Wegen dieser Beschwerden suchte er vor 2 Jahren ein Krankenhaus auf, das er in geheiltem Zustande verliess. Acht Wochen vor seiner jetzigen Aufnahme traten die alten Beschwerden wieder auf und verbanden sich vor 3 Wochen mit Schüttelfrost, Schluckbeschwerden, Husten und Heiserkeit. Auch wiederholte sich das Frösteln einige Male und am 25. Mai bemerkte er, dass ihm Hände und Füsse — die letzteren bis zum Knie herauf — angeschwollen waren. Gleichzeitig zeigten sich bei ihm einige rothe Flecken auf der Haut.

Die objective Untersuchung ergiebt einen mittelgrossen, kräftig gebauten Patienten von mittlerem Ernährungszustand. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind auffallend blass. Augenlider, Gesicht, Handrücken und Beine sind geschwollen. An letzteren finden sich eine Reihe bis 5 Pfennigstück-grosser, blauroth gefärbter Flecken, die auf Fingerdruck nicht verschwinden (Blutflecke). Die Untersuchung des Brustkorbs ergiebt rechts hinten unten Dämpfung und Bronchialathmen. Es besteht etwas schleimig-eitriger Auswurf. Die Untersuchung des Herzens ergiebt keine Vergrösserung der Herzdämpfung, der Spitzenstoss liegt in der Mammillarlinie im 5. Intercostalraum. Die Herztöne sind rein, der 2. Aortenton ist verstärkt. Puls 60, ist mässig gespannt, der Blutdruck beträgt 115. An den Lippen und am Zahnfleisch sind leichte Excoriationen. Am Hinterkopfe werden einige Schwellungen festgestellt. Der Urin ist an Menge nicht vermindert (1200 ccm, spec. Gewicht 1027), trübe und von bierbrauner Farbe; er enthält 8 pM. Eiweiss. Das Sediment zeigt zahlreiche hyaline, granulirte und mit Leukocyten besetzte Cylinder, sowie zahlreiche vereinzelt liegende Leukocyten und Epithelien. Am Augenhintergrunde nichts Abnormes. Die klinische Beobachtung zeigt, dass zwischen dem 7. und 9. Juni 02 eine Abschwellung des Gesichts und vom 10. Juni an auch eine solche der Beine stattfindet, so dass der Patient vom 12. Juni frei von Schwellungen ist. Vom 9. Juni halten sich die Urinmengen fast andauernd über 2500 ccm, und der Eiweissgehalt schwankt zwischen 2—3 pM. Der

Pat. bleibt von jetzt ab frei von Schwellungen, hat stets gegen 2000 ccm Urin und einen Eiweissgehalt, der zwischen 1 und 3 pM. schwankt. Die Trübung des Urins hat sich seit Mitte Juni völlig verloren. Der Urin ist hell und wenig getrübt und enthält nur vereinzelte hyaline und gekörnte Cylinder sowie Leukocyten. Der Blutdruck schwankt im Laufe der weiteren Beobachtung weiter zwischen 150 und 160. Nach der Abschwellung hat Pat. 19 Pfund an Gewicht verloren. In den folgenden 2 Monaten ist der Zustand ein stationärer. Pat. ist blass, aber völlig ödemfrei. Die Urinmenge ist leicht vermehrt (2000—2500 ccm). Der Urin ist auffallend hell, nur leicht getrübt und zeigt mikroskopisch Cylinder von den verschiedensten Formen, insbesondere auch Epithelialcylinder. — Diagnose: Chronische parenchymatöse Nephritis, vermuthlich Beginn des Ueberganges in secundäre „Schrumpfniere". Zur Zeit des Versuches herrscht das klinische Bild der chronischen parenchymatösen Nephritis.

Versuch I.

Zeit	Urinmenge	Δ	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz	Achloride	Δ_1	V_1
5 h	105	1,99	209	3,41	0,12	0,13	*16,6*	3,28	96,2	1,91	201,0
6 h	70	2,27	159	2,60	—	—	—	—	—	—	—
7 h	vac.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8 h	vac.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9 h	20	2,17	43	0,70	0,10	0,02	*21,7*	0,68	97,1	2,11	41,7
10 h	25	2,11	53	0,86	0,13	0,03	*16,2*	0,83	96,5	2,04	51,1
11 h	25	2,12	53	0,86	0,13	0,03	*16,3*	0,83	96,5	2,05	51,1
	70		149	2,42		0,08		2,34			143,9

$$D \frac{149}{70} = 2,13^{0}.$$

Versuch II. 3 Tage später.

Zeit	Urinmenge	Δ	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz	Achloride	Δ_1	V_1
5 h	30	1,65	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	45	1,82	82	1.34	0,18	0.08	*10,1*	1.26	93.3	1,70	76.5
7 h	60	1,84	110	1,80	0,26	0,16	*7,1*	1.64	91,1	1.68	100.2
8 h	25	1,90	48	0.78	0,12	0.03	*15.8*	0,75	96,1	1.83	46,1
9 h	35	1,65	58	0.95	0.15	0.05	*11.0*	0,90	94,7	1.56	54.9
10 h	30	1.47	44	0.72	0,12	0.04	*12,2*	0,68	94,4	1,39	41.5
	150		260	4,25		0,28		3,97			242,7

$$D \frac{260}{150} = 1,73^{0}.$$

H—n, G., 30 Jahre, Schneider, hat beim Militär Lues gehabt. Im Sommer vorigen Jahres erkrankte er mit Magenbeschwerden und Appetitlosigkeit, sowie mit Schmerzen in der Herzgegend. Ausserdem klagt er seit Kurzem über Schmerzen in der Nierengegend.

Der objective Befund ergiebt einen mittelgrossen Mann von gut entwickeltem Knochenbau, mässig entwickelter Muskulatur und geringem Fettpolster. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blass. Deutliche Oedeme sind zur Zeit nicht vorhanden. Die Untersuchuug der Thorax- und Abdominalorgane ergiebt nichts Auffallendes. Auch am Augenhintergrund ist nichts Auffallendes zu beobachten. Der Urin ist hellgelb, etwas trüb, an Menge nicht vermindert, enthält 4 pM. Albumen,



sowie Cylinder und fettig metamorphosirte Epithelien. Während des 6 wöchentlichen Aufenthaltes in der Klinik schwankt der Albumengehalt zwischen $^3/_4$ und 4 pM. und der Urin ist meist etwas trüb.

Diagnose: Uebergangsform zwischen chronisch parenchymatöser und chronisch interstitieller Nephritis.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	
Nachturin	vacat.	1,20	—	
7 h	80	1,12	90	
8 h	57	1,08	62	
9 h	45	1,03	46	
10 h	62	1,03	64	
11 h	48	1,02	49	
	292		311	a = 5,07

$$D \frac{311}{292} = 1{,}075^{0}.$$

Müller, F., 42 Jahre alt, Kutscher, Potator strenuus, schon mehrmals wegen Magenbeschwerden und Delirium auf der Klinik behandelt, erkrankte vor 3 Jahren mit Schwellungen an den Beinen und Gedunsenheit des Gesichtes, die mehrere Monate anhielten und wegen deren Pat. eine Reihe von Wochen in der Charité behandelt wurde. Es wurde damals eine Nierenentzündung festgestellt. Pat. war wegen dieser bereits zweimal in der Charité in Behandlung. Er kommt jetzt wieder wegen Rückenschmerzen, Magenschmerzen und Mattigkeit zur Charité.

Der objective Befund ergiebt einen grossen und starkknochigen Mann von gutem Ernährungszustand, aber sehr blassem Aussehen mit gedunsenem Gesicht. An den Extremitäten keine Oedeme; kein deutlicher Ascites. Am Cor ist 2. Aortenton deutlich accentuirt. Der Puls ist stärker gespannt als normal. Der Tonus beträgt 220 mm Hg (Gärtner). Der Urin ist leicht getrübt und wird in der ersten Woche in der Menge von 800—1200 ccm entleert. Spec. Gewicht schwankt zwischen 1008 und 1013. Der Albumengehalt beträgt Anfangs zwischen 2 und 11 pM. Im Urinsediment finden sich zahlreiche hyaline und Fettkörnchencylinder, sowie verfettete Epithelien. Nach Bettruhe steigt die Urinmenge auf 1500—2000 ccm; der Urin wird klarer, wenn auch nicht ganz klar und der Albumengehalt schwankt zwischen $^1/_2$ und 2 pM. Pat. wird nach 7 wöchentlichem Aufenthalt in der Klinik gebessert entlassen.

Diagnose: Uebergangsform zwischen chronischer parenchymatöser und chronischer interstitieller Nephritis (durch spätere Obduction bestätigt) mit Neigung zu Exacerbationen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	
Nachturin	550	1,25	—	
7 h	80	1,11	89	
8 h	42	1,11	47	
9 h	90	1,11	100	
10 h	54	1,07	58	
11 h	30	1,10	33	
	296		327	a = 5,33

$$D \frac{327}{296} = 1{,}10^{0}.$$



Als Pat. 1/2 Jahr später mit Dyspnoe sowie mit Gesichtsödem und Oligurie wieder in die Klinik eintrat, zeigte er trüben Urin und 14 pm. Albumen. 1 Tag nach dem Eintritt ergab der Versuch:

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	55	0,98	54	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	25	1,06	26	0,42	0,05	0,05	*21,2*	0,41	97,4	1,03	25,3
7 h	30	0,99	30	0,49	0,08	0,02	*12,4*	0,47	96,0	0,95	28,8
8 h	vacat	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9 h	38	1,01	38	0,62	0,10	0,04	*10,1*	0,58	93.5	0,94	35,5
10 h	12	1,03	12	0,19	0,10	0,01	*10,3*	0,18	94,7	0,98	11,4
11 h	48	0,33	45	0,73	0,06	0,03	*15,5*	0,70	96,0	0,89	43,2
	128		125	2,3		0,10		1,93			118,9

$$D \frac{125}{128} = 0{,}98^{\circ}.$$

8 Tage später war die Dyspnoe verschwunden, die Urinmenge grösser und der Urin klarer geworden. Dabei war der Eiweissgehalt auf 4 pm. gesunken. Zu dieser Zeit ergab der Versuch:

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	110	0,71	78	—	—	—	—	--	—	—	—
6 h	50	0,82	41	0,67	0,72	0,36	1,14	0,31	46,3	0.38	19,0
7 h	40	0,79	32	0,52	0,68	0.27	1,16	0,25	48,0	0.38	15,4
8 h	75	0,65	49	0,80	0,66	0.50	0,98	0.30	37,5	0,24	18,4
9 h	60	0.70	42	0,69	0.68	0,41	1.03	0.28	40,6	0,28	17,0
10 h	105	0,78	82	1.34	0,70	0,74	1,11	0,60	44,8	0,35	36,7
11 h	80	0,78	62	1,01	0,74	0.59	1,05	0.42	41,6	0,32	25,8
	360		367	4,36		2,51		1,85			113,3

$$D \frac{367}{360} = 1{,}02^{\circ}.$$

Radtke. Icterus catarrhalis. Der junge, kräftig gebaute, vor der jetzigen Erkrankung völlig gesunde Patient hatte in den vorausgegangenen vier bis fünf Tagen in Folge Appetitmangels **sehr wenig Nahrung** zu sich genommen, war aber guten Muths und zeigte weder Eiweiss im Urin noch Oedeme. Auch Ascites war nicht vorhanden.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	330	1,86	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	60	1,86	112	1,83	0.62	0,37	*3.00*	1,46	79,8	1,48	89,4
7 h	25	1,96	49	0,80	0,54	0,14	*3,63*	0,66	82,5	1,61	40,4
8 h	20	1,87	37	0,61	0,46	0,09	*4,07*	0,52	85,3	1,60	31,6
9 h	35	1,86	65	1.06	0,52	0,18	*3.60*	0,88	83,0	1,54	53,9
10 h	30	1,89	57	0,93	0,48	0,14	*4.00*	0,79	85,0	1,61	48,4
11 h	25	1,96	49	0,80	0,44	0,11	*4.50*	0,69	86,3	1,69	42,3
	135		257	4,20		0,66		3,54			216,6

$$D \frac{257}{135} = 1{,}90^{\circ}.$$

Friedrich. Carcinoma peritonei. Hochgradige Cachexie. Hydrops anasarca. Starker Ascites. Urin ohne Albumen. Die Hydropsieen sind so stark, dass Patientin Drainageröhren eingelegt erhält.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	190	1,87	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	30	1,68	50	0,82	0,66	0,20	*2,54*	0,62	75,6	1,27	37,8
7 h	20	1,47	29	0,47	0,90	0,18	1,63	0,29	61,7	0,91	17,9
8 h	20	1,50	30	0,48	1,02	0,20	1,47	0,28	58,4	0,88	17,5
9 h	25	1,34	33	0,54	1,04	0,26	1,30	0,28	52,0	0,70	17,2
10 h	20	1,46	29	0,47	1,09	0,22	1,34	0,25	54,3	0,79	15,7
11 h	30	1,58	47	0,77	1,42	0,43	1,11	0,34	44,2	0,70	20,8
	115		168	2,73		1,29		1,44			89,1

$$D \frac{168}{115} = 1,46^{0}.$$

Diwock. Lebercirrhose mit Ascites. Pat. zeigt eine hochgradig verhärtete und geschrumpfte Leber, leichten Ascites und höchstens Andeutung von Knöchelödemen. Die Urinmenge ist vermindert, der Urin urobilinreich, frei von Alb. und Sacch.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	220	1,95	429	7,00	0,82	1,80	*2,38*	5,20	74,3	1,45	318,7
7 h	75	1,26	95	1,55	0,72	0,54	1,75	1,01	65,1	0,82	61,8
8 h	45	0,97	44	0,72	0,66	0,30	1,47	0,42	58,3	0,57	25,6
9 h	50	1,30	65	1,06	1,00	0,50	1,30	0,56	53,0	0,69	34,5
10 h	50	1,31	65	1,06	0,94	0,47	1,40	0,59	55,7	0,73	36,2
11 h	30	1,52	46	0,75	1,14	0,34	1,33	0,41	54,7	0,83	25,2
	250		315	5,14		2,15		2,99			183,3

$$D \frac{315}{250} = 1,26^{0}.$$

Nyerrod. Phthisis pulmon. mit acut progredientem Verlauf, stark fiebernd u. schwitzend (käsige Pneumonie?). Kein Oedem, kein Höhlenerguss. Urin ohne Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	70	2,43	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	18	2,61	47	0,77	0,86	0,15	*3,00*	0,62	80,5	2,22	37,8
7 h	25	2,48	62	1,01	0,66	0,17	*3,76*	0,84	83,2	2,06	51,6
8 h	30	2,47	74	1,21	0,63	0,19	*3,91*	1,02	84,3	2,08	62,4
9 h	25	2,46	62	1,01	0,62	0,16	*3,97*	0,85	84,2	2,07	52,2
10 h	30	2,46	74	1,21	0,66	0,20	*3,73*	1,01	83,5	2,05	61,8
11 h	30	2,46	74	1,21	0,70	0,21	*3,50*	1,00	82,8	2,04	61,3
	140		346	5,65		0,93		4,72			289,3

$$D \frac{346}{140} = 2,47^{0}.$$

Schmidt. Phthisis pulmon. progressa mit hektischem hohem Fieber und starken Schweissen, sowie extremer Anaemie (3 0000 000 Erythrocyten, 33 pCt. Hämoglobin. Urinmenge vermindert. Urin hochgestellt, urobilinreich, aber frei von Alb. Einen Tag nach dem Versuch traten „cachectische" Oedeme auf.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	11	1,13	12	0,2	—	—	—	—	—	—	—
6 h	22	1,05	23	0,4	0,16	0,04	*7,18*	0,36	90	0,95	21
7 h	10	0,73	7	0,1	0,15	0,02	*4,86*	0,08	80	0,58	6
8 h	26	1,04	27	0,4	0,15	0,04	*6,93*	0,36	90	0,94	24
9 h	30	0,80	24	0,4	0,13	0,04	*6,15*	0,36	90	0,72	22
10 h	52	0,80	42	0,7	0,14	0,07	*5,71*	0,63	90	0,72	38
11 h	32	0.82	26	0,4	0,13	0,04	*6,31*	0,36	90	0,73	24
	150		126	2,4		0,21					114

$$D \frac{126}{150} = \mathbf{0{,}84^0}.$$

Hierzu kommt, als eine Sonderstellung einnehmend, Fall Henseler, bei welchem Urinmenge und Valenzzahl erniedrigt sind, aber die Gefrierpunktsreaction vorhanden ist.

Henseler, 50 Jahre, Arbeiterfrau, hat ausser an Masern, Scharlach und Windpocken und rechtsseitigem Gesichtsschmerz an keiner Krankheit gelitten. Seit 5 Jahren bestehen Nieren-, Kreuz- und Brustschmerzen. 4 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik traten Schwellung der Beine und des Leibes auf. Der objektive Befund ergiebt ausser Schwellung der Beine und der Bauchdecken Ascites. Der Urin enthält 1 pCt. Alb. sowie hyaline Cylinder, die theilweise mit Leukocyten besetzt sind, ferner Epithelien und Fettkörnchen. Zur Entfernung der Oedeme wird eine Drainagenadel eingelegt und Digitalis und Agurin gegeben. Im weiteren Verlauf schwanken die Eiweissmengen zwischen 5 pm. und 2 pm. Der Ascites wird mehrmals punctirt. Es werden mehrmals je 8 l abgelassen. Zeitweilig ist starke Oligurie vorhanden und es steigt dabei der Albumengehalt bis 14 pm. Pat. verlässt nach etwa $^1/_2$jährigem Aufenthalt die Klinik in gebessertem Zustande.

Diagnose: Chron. parenchymatöse Nephritis.

Tabelle X.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	510	1,26	—
7 h	40	1,07	43
8 h	55	0,75	41
9 h	50	0,44	22
10 h	20	1,05	21
11 h	25	1,01	27
	190		154

a = 2,51.

$$D. \frac{154}{190} = \mathbf{0{,}81^0}.$$

B. Fälle, bei welchen Δ unter 1,0⁰ blieb.

Diese Fälle zeigten meist auch sonstige Abnormitäten des Verlaufs.

1. Fälle mit normaler (400—800 ccm) bezw. gesteigerter Urinmenge und normaler Valenzzahl (350—550).

Es waren dies die Fälle Bremer (Uebergangsform zwischen chron. parench. und chron. interst. Nephritis), Voss (chron. interst. Nephritis), Gerhards (perniciöse Anämie), Richter (Reconval. von acuter Gastro-Enteritis), Krüger (chron. Alkoholismus), Baczinski (Reconval. von acuter Pneumonie), sowie Vietze, Gruber und Neumann (chron. interst. Nephritis).

Bremer, A., 35 Jahre alt, Eisendreher, will früher nie krank gewesen sein und erkrankte am 1. Juni 1902 angeblich nach einem Trunk von kaltem Wasser mit Appetitlosigkeit und allgemeiner Mattigkeit. 8 Tage später trat Athemnoth und Schwellung der Unterschenkel bis zum Knie auf. Mit diesen Erscheinungen trat er in die Charité ein. Potus und Infection werden negirt.

Der objective Befund ergiebt einen mittelgrossen Mann von kräftigem Bau und gutem Ernährungszustand. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind blass und fahl, die Haut ist trocken. Es besteht an beiden Unterschenkeln eine erhebliche Schwellung, die bis zum Knie heraufreicht. Die Untersuchung der Lunge ergiebt beiderseits vom 6. Brustwirbel abwärts Dämpfung. Der Spitzenstoss ist in der Mamillarlinie, stark hebend. Die Herzdämpfung reicht nach rechts bis zum rechten Ende des Brustbeins. Die Herzaction ist unregelmässig, der erste Ton über der Mitralklappe ist unrein, Puls klein, unregelmässig, 80. Am Abdomen ergiebt die Untersuchung nichts Auffallendes. Der Urin ist an Menge nicht vermindert (2000 ccm), spec. Gewicht 1014, Eiweissgehalt $4^3/_4$ pM. Im Sediment finden sich zahlreiche rothe und weisse Blutkörperchen und hyaline, granulirte und Leukocytencylinder. Der mit dem Gärtner'schen Tonometer gemessene Blutdruck beträgt 210 mm Hg.

Während des klinischen Verlaufes trat eine Zunahme der Schwellungen ein, so dass auch die Hände, das Scrotum und das Präputium geschwollen sind (21. Juni 1902). Am 29. Juni sind die Schwellungen am Scrotum und Präputium verschwunden, doch sind die Beine noch etwas angeschwollen. Die Schwellung der Beine schwindet nicht ganz. Der Blutdruck schwankt zwischen 210 und 165. Die Eiweissmengen schwanken zwischen 1—3 pM., die Urinmengen zwischen 500 und 2000 ccm. Die Untersuchung

Tabelle XI.

Zeit	Urinmenge	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ °C.	V_1
5 h	550	0,64	352	5,90	0,52	2,86	1,23	3,04	51,6	0,33	181,6
6 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 h	25	0,77	19	0,31	0,66	0,16	1,17	0,15	48,4	0,37	9,2
8 h	290	0,65	188	3,07	0,50	1,45	1,30	1,62	52,7	0,34	99,0
9 h	125	0,68	85	1,39	0,52	0,65	1,31	0,74	53,2	0,36	45,2
10 h	95	0,68	65	1,06	0,46	0,44	1,50	0,62	58,5	0,40	38,0
11 h	55	0,64	35	0,57	0,50	0,30	1,28	0,27	48,8	0,31	17,1
	590		392	6,40		3,00		3,40			208,5

$$D = \frac{392}{590} = 0,66^0.$$



des Sediments ergiebt hyaline, granulirte und Leukocytencylinder, zahlreiche rothe Blutkörperchen und vereinzelte Epithelien. Nach einiger Zeit treten vorübergehend Erscheinungen von Herzmuskelinsufficienz ohne Oedeme auf. Pat. wird ödemfrei nach ca. zweimonatlichem Aufenthalte entlassen.

Diagnose: Uebergangsform zwischen chronisch parenchymatöser und chronisch interstitieller Nephritis.

Voss. 60 J., Schankwirth, leidet an chron. interstitieller Nephritis mit Herzhypertrophie, erhöhter Pulsspannung und accentuirtem 2. Aortenton. Es bestehen leichte Oedeme: Urin hell, reichlich, enthält zwischen 1 und 3pM. Alb. wenig Cylinder.

Zeit	Urinmenge	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ °C.	V_1
Tag	1910	0,80	1528	24,9	0,60	11,5	1,33	13,4	53,8	0.43	822,1
7 h	350	0,70	245	4,0	0,66	2,3	1,06	1.7	42,5	0,30	104,1
8 h	50	0,60	30	0,49	0,54	0,27	1,11	0.22	42,8	0,26	12.8
10 h	275	0,63	173	2,8	0,54	1,5	1,17	1.3	46,4	0,29	80,3
11 h	170	0,63	107	1,7	0,58	1,0	1,09	0,7	41,2	0,26	44,1
	845		555	8,99		5,07		3,92			241,3

$$D\ \frac{555}{845} = \mathbf{0{,}66}^{\circ}.$$

Gerhards. Pernic. Anämie. Pat. zeigte nach einer schweren und langdauernden Magenblutung ausser enormer Blässe die typischen Zeichen der perniciösen Anämie. Erythrocytenzahl 2000. Hb = 50—60 pCt. Poikilocytose. Zahlreiche Megaloblasten und Normoblasten. Lenkopenie. Die Urinmenge war vermehrt, der Urin frei von Alb.

Zeit	Urinmenge	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ °C.	V_1
5 h	515	0,92	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	200	0,94	188	3.07	0,84	1.68	1.12	1.39	45.3	0,43	85,16
7 h	115	0,95	109	1.78	0,65	0.75	1,46	1.03	57,8	0.55	63,0
8 h	295	0.47	139	2,27	0,36	1,03	1,30	1,24	54.7	0,26	76,0
7 h	220	0.53	117	1.91	0,53	1.17	1.00	0,74	38,8	0,21	45.4
10 h	150	0,72	108	1,76	0,53	0,80	1,36	0,96	54,5	0.39	58.8
11 h	90	0,94	85	1.39	0,79	0.71	1,19	0,68	48,9	0,46	41.6
	870		558	9.11		4,46		4.95			284,4

$$D\ \frac{558}{870} = \mathbf{0{,}64}^{\circ}.$$

Richter, Arbeiter, 38 Jahr alt, aufgenommen am 28. April 1902, litt vor 20 Jahren an einer acuten Lungenentzündung und war seitdem stets gesund. Am 25. Mai 1902 erkrankte er plötzlich mit heftigem Durchfall und starkem Frostgefühl, er hatte 10 Stühle, die aussahen wie reines Wasser. Da der Durchfall bisher fortbestand, so suchte Pat. die Klinik auf.

Die objective Untersuchung ergab keine Veränderungen an den inneren Organen, insbesondere auch kein Fieber. Die Untersuchung des Urins ergab kein Eiweiss, keine Formbestandtheile, dagegen reichliches Indican. Die Urinmenge war in den ersten Tagen der Beobachtung herabgesetzt, erreichte aber schon am 2. Mai 1902 die Menge von 1000 ccm und hielt sich 14 Tage lang in dieser Höhe, um dann auf 2000 ccm zu steigen. Pat. verlässt die Klinik nach vierwöchentlichem Aufenthalt. Die Diarrhoe war schon nach einigen Tagen geheilt.

Diagnose: Rekonvalescenz von acuter Gastroenteritis.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	460	0,96	442
6 h	134	0,99	134
7 h	80	0,95	76
8 h	100	0,99	99
9 h	100	1,20	102
10 h	100	1,05	105
11 h	85	0,95	81
	465		463

a = 7,55.

$$D \frac{463}{465} = 1{,}00^{\circ}.$$

Krüger II. Chron. Gelenkrheumatismus und chron. Alcoholismus.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes.	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	700	0,39	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	340	0,45	153	2,50	0,46	1,56	0,98	0,94	37,6	0,17	57,5
7 h	300	0,52	156	2,55	0,70	2,10	0,74	0,45	17,7	0,09	27,6
8 h	300	0,42	126	2,06	0,50	1,50	0,84	0,56	27,2	0,11	34,3
9 h	300	0,47	141	2,30	0,46	1,38	1,02	0,92	40,0	0,19	56,4
10 h	190	0,66	125	2,04	0,74	1,41	0,90	0,63	30,9	0,20	38,6
11 h	200	0,66	132	2,15	2,15	1,44	0,92	0,71	33,0	0.22	43,6
	1290		680	11,10		7,83		3,27			200,5

$$D \frac{680}{1290} = 0{,}53^{\circ}.$$

Vietze. Chron. interstitielle Nephritis. Pat. ist arteriosclerotisch, hat hellen, klaren Urin. Menge ca. 2000 ccm. Albumengehalt zeigt ca. 2 pm., spärliche hyaline Cylinder. Leichte Herzhypertrophie und Accentuation des 2. Aortentons.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes.	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	525	0,82	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	225	0.93	209	3.40	0,95	2,14	0.98	1,26	37,0	0,34	77,3
7 h	160	0,93	148	2.43	0,89	1.42	1,05	1,01	41,6	0.39	62.0
8 h	175	0.56	98	1,60	0,53	0.92	1.06	0,68	42,5	0,24	41,6
9 h	180	0,60	108	1,76	0,55	0.99	1,09	0,77	43,7	0.26	47,2
10 h	155	0,77	119	1.94	0,69	1.07	1,12	0,87	44,8	0,34	53,3
11 h	130	0,86	112	1,83	0,79	1.03	1,09	0.80	43,7	0.39	48,9
	800		568	9,56		5.43		4,13			253,0

$$D \frac{586}{800} = 0{,}74^{\circ}.$$





Baczinski. Reconval. von Pneumonie mit Delirium tremens. Urin ohne Alb.

Nachturin	250	0,76	—
7 h	125	0,49	61
8 h	70	0,81	57
9 h	75	0,81	61
10 h	190	0,51	97
11 h	215	0,72	155
	675		421

a = 7,03.

$$D \frac{431}{675} = \mathbf{0{,}74^{0}}.$$

Gruber. 25 Jahre alt. Chron. interstitielle Nephritis, direct nach Abklingen eines subacuten **urämischen** Zustandes. Polyurie, klarer heller Urin. 1/2—1 pm Alb. Hypertrophie des l. Herzens. Retinitis albuminurica.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V.
5 h	930	0,48	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	80	0,75	60	0,98	0,73	0,58	1,03	0,40	41	0.31	25
7 h	140	0,76	106	1,74	0,73	1,02	1,04	0,12	41	0,31	43
8 h	125	0,36	45	0,74	0,52	0,65	0,69	0,09	12	0,04	5
9 h	170	0,59	100	1,64	0,60	1,02	0,98	0,62	31	0,18	31
10 h	85	0,79	67	1,09	0,84	0,71	0,94	0,38	35	0,27	24
11 h	45	0,89	40	0,66	0,92	0,41	0,97	0,25	38	0,34	15
	565		398	4,87		3,81		2,06			118

$$D \frac{398}{565} = \mathbf{0{,}79^{0}}.$$

Neumann. Chron. Gelenkrheumatismus und chron. interstitielle Nephritis mit ca. 1/2 pm. Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V.
5 h	220	0,62	161	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	115	0,71	82	1,34	0,58	0,67	1,22	0,67	50	0,36	**41**
7 h	100	0,78	78	1,28	0,72	0,72	1,08	0,56	44	0,34	**34**
8 h	190	0,34	80	1,31	0,31	0,59	1,36	0,72	55	0,23	**44**
9 h	150	0,59	51	0,82	0,28	0,42	1,21	0,40	49	0,17	**25**
10 h	240	0,59	142	2,33	0,43	1,06	1,27	1,27	54	0,32	**77**
11 h	vacat										
	608		351	75,74		2,79		2,95			180

$$D \frac{351}{680} = \mathbf{0{,}52^{0}}.$$

2. Fälle mit normaler Urinmenge und herabgesetzter Valenzzahl.

Es waren dies die Fälle Stein (Pneumonie mit acuter parenchymatöser Nephritis), Rüdiger (chron. interstit. Nephritis), Wieck (Cysto-Pyelitis) und Krüger I (chron. Gelenkrheumatismus und chron. Alcoholismus).

Stein, 35 Jahr, Kellner. Pneumonia fibrinosa duplex. Albumen und Cylinder im Urin. Leichter Icterus. Die Obduction ergiebt ausser einer doppelseitigen Pneumonie eine intensive acute parenchymatöse Nephritis. Der Versuch ist am 4. Krankheitstage bei hohem Fieber angestellt. Er ist hier angeführt, da trotz gerade noch normaler Urinmenge die Valenzzahl erniedrigt ist.

Tabelle XII.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	85	0,94	80	1,30	—	—	—	—	—	—	—
6 h	190	0,41	78	1,27	0,12	0,23	*3.42*	1,04	81,9	0,34	63,9
7 h	140	0,60	84	1,37	0,14	0,20	*4,29*	1,17	85,4	0,51	71,7
8 h	70	0,59	41	0,67	0,16	0,11	*3.69*	0.56	83.6	0,49	34,3
9 h	75	0,02	77	1,26	0,18	0,14	*5,67*	1,12	88.9	0,91	68,4
10 h	50	0,92	46	0,74	0,15	0,08	*6,13*	0,67	89,3	0,92	41,1
11 h	65	0,86	56	0,91	0,14	0,09	*6,14*	0,82	90,1	0,77	50,5
	400		304	4,96		0,62		4,34			266,0

$$D \frac{304}{400} = \mathbf{0{,}76^{\circ}}.$$

Rüdiger O., 56 Jahre, Tischler, giebt an, schon vor 12 Jahren wegen Nierenleidens in der Charité behandelt worden zu sein, desgl. vor 9 Jahren. Seither will er häufiger an Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Schwellungen der Beine gelitten haben. Vor ca. 8 Tagen traten beim Pat. Schwellungen der Beine, Kopf-, Kreuz-, Gelenkschmerzen, Husten und schleimiger Auswurf, sowie Athemnoth auf, so dass Pat. die Nacht grösstentheils sitzend ausser Bett verbringen musste. Auch soll die Urinmenge abgenommen haben. Im Trinken war Pat. stets mässig.

Der objective Befund ergiebt einen kräftig gebauten Mann von gutem Ernährungszustand, mit blasser, schlaffer Haut und mit geringen Oedemen an den Knöcheln. Fieber ist nicht vorhanden. Die Untersuchung des Thorax ergiebt Zeichen von Emphysem und von Bronchitis. Die Percussion des Herzens ist in Folge Ueberlagerung des Herzens durch die Lungen erschwert. Die Herztöne sind rein. Der Puls ist stärker gespannt als normal. Der Tonus beträgt 165 mm (Gärtner). Die Abdominalorgane zeigen keinen auffallenden Befund. Der Urin ist etwas hell, trübe, das spec. Gewicht schwankt zwischen 1003 und 1010 und bewegt sich meist um 1005. Die Menge schwankt zwischen 1000 und 2000 ccm, der Albumengehalt zwischen $^3/_4$ und $1^1/_2$ pM. Das Sediment enthält zahlreiche Bakterien, ferner Leukocyten sowie vereinzelte granulirte und hyaline Cylinder. Im Laufe der Behandlung verschwinden die Oedeme, die Dyspnoe lässt nach, Appetit und Schlaf bessern sich, und Pat. wird nach vierwöchentlicher Behandlung in bedeutend gebessertem Zustande entlassen.

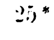
Diagnose: Chron. interstitielle Nephritis.

(Versuch zu Beginn der klinischen Beobachtung.)

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	850	0,63	—
7 h	250	0,64	160
8 h	75	0,47	35
9 h	60	0,65	39
10 h	75	0,66	50
11 h	105	0,50	53
	565		337

a = 5,50.

$$D \frac{337}{565} = \mathbf{0{,}59^{\circ}}.$$



Wieck, Franz, 27 Jahr, Kellner, litt 1898 an Blinddarmentzündung und klagt seit Mitte Mai 1902 über Schmerzen in der rechten Seite des Unterleibs und des Rückens, die bei Bewegung zunehmen. Seit einiger Zeit besteht heftiger Urindrang sowie Schmerz beim Uriniren. Seit Beginn der Krankheit soll der Urin trübe sein.

Der objective Befund ergiebt einen gracil gebauten, etwas blassen, muskelschwachen Patienten mit flachem Thorax, aber ohne Veränderung des physikalischen Befundes an der Lunge. Auch am Herzen findet sich nichts Auffallendes, dagegen ist der Leib bei Betastung der rechten Regio hypochondriaca druckempfindlich, ebenso wird ein von unten her auf die Gegend der rechten Niere ausgeübter Druck schmerzhaft empfunden. Der Urin ist blass, trübe, neutral, enthält Spuren von Eiweiss und ein reichliches Sediment, das bei der mikroskopischen Untersuchung nur aus multinucleären Leukocyten und Bakterien besteht. Cylinder sind nicht nachweisbar. Die Urinmenge beträgt 2200 ccm. Es besteht Fieber (39,0°). Während der klinischen Beobachtung schwankt die Urinmenge stets zwischen 1500 und 2500, das spec. Gewicht zwischen 1010 und 1015. Der Eiweissgehalt beträgt nie mehr als Spuren. Es finden sich nie Cylinder. Der Eitergehalt des Urins nimmt unter der Behandlung (Urotropin und Methylenblau) sichtlich ab. Auch das Fieber, sowie die Schmerzhaftigkeit der Nierengegend und die Schmerzen beim Urinlassen schwinden bald. Eine diagnostische Tuberculininjection erzeugte kein Fieber, ebenso liess die wiederholte Untersuchung des Urins auf Tuberkelbacillen die letzteren vermissen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-Kochsalz	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	740	0,72	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	60	0.89	53	0,86	0,30	0,18	2,97	0,68	79,0	0,70	41,9
7 h	190	0.41	78	1.27	0.22	0.42	1,87	0,85	67,0	0,27	52,2
8 h	90	0.52	47	0,77	0,32	0,29	1,63	0,48	65,0	0,34	30.6
9 h	80	0.51	41	0,67	—	—	—	—	—	—	—
10 h	130	0.29	38	0,62	0.22	0.29	1.32	0.33	53,2	0,15	20,2
11 h	110	0.32	35	0,57	0,20	0,22	1,46	0,35	61,4	0,20	21,5
	600		239	3,90		1,22		2,01			124,5

$$D \frac{239}{600} = \mathbf{0{,}40^{\circ}}.$$

Krüger I. Chron. Gelenkrheumatismus und chron. Alcoholismus. Urin ohne Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-Kochsalz	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	710	0.60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	102	0.78	80	1,31	0.86	0.87	0.91	0,44	31,3	0,24	25.0
7 h	95	0.41	39	0,64	0.46	0.44	0,90	0.20	31,3	0,13	12.4
8 h	200	0.46	92	1.50	0.42	0.84	1,09	0,66	44.0	0,20	40.5
9 h	200	0.39	78	1.26	0.38	0.76	1,03	0.50	39,7	0,16	30.9
10 h	130	0.53	69	1,13	0.46	0.60	1.15	0,53	46,8	0,25	32.3
11 h	45	0,73	33	0.54	0.82	0.37	0,89	0,17	31,5	0,23	10.4
	670		311	5,07		3,01		2,06			126.5

$$D \frac{311}{670} = \mathbf{0{,}46^{\circ}}.$$

3. Fälle mit herabgesetzter Urinmenge und herabgesetzter Valenzzahl.

Es waren dies die Fälle: Koschorek (chron. interstitielle Nephritis), Kühn (leukämische Lymphome der Nieren), Kahrs I. (Lebercirrhose) und Brettschneider (acuter Schub einer chronisch parenchymatösen Nephritis).

Koschorek, O., 44 Jahr, Bürstenmacher, hat wiederholt acuten Gelenkrheumatismus durchgemacht, zuletzt vor ca. einem Monat. Er kommt jetzt mit den Erscheinungen eines acuten Gelenkrheumatismus mit Fieber zur Klinik.

Der objective Befund ergiebt an den inneren Organen nichts Abnormes, dagegen zeigt Pat. schon vom ersten Tage an Albumen in der Menge von $^1/_4$ bis $^1/_2$ pM. im Urin. Der Urin beträgt in der Regel gegen 1000 ccm, ist trübe und ergiebt reichlich Erythrocyten und Leukocyten, sowie hyaline Cylinder und Epithelialcylinder in mittlerer Menge. Im Laufe der Beobachtung verschwinden die Erscheinungen des acuten Gelenkrheumatismus, der Urin hellt sich auf, seine Menge und sein Albumengehalt bleiben in denselben Grenzen. Das Sediment enthält stets Erythro- und Leukocyten in mittlerer Menge, sowie hyaline und Epithelialcylinder, theils spärlich, theils etwas reichlicher. Das Fieber hörte schon nach kurzer Zeit auf.

Diagnose: Chron. interstitielle Nephritis.

Tabelle XIII.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	100	0,90	—
6 h	80	0,93	74
7 h	100	0,93	102
8 h	vacat	—	—
9 h	100	0,87	87
10 h	80	0,88	70
11 h	35	0,95	33
	325		292

a = 4,74.

$$D \frac{292}{325} = 0{,}90^{\circ}.$$

Kühn, 57 Jahr, Eisendreher, will früher stets gesund gewesen sein. Vor einem Jahr bemerkte er, dass ihm die Achseldrüsen anschwollen und dass er blass und matt wurde. Nach einiger Zeit schwollen auch die Leistendrüsen an. Seit Kurzem klagt er über Flimmern vor den Augen, sowie über Anschwellen der Beine, wenn er ausser Bett ist. Der objective Befund ergiebt einen blassen, in der Ernährung etwas zurückgekommenen, kräftig gebauten Mann mit bedeutend vergrösserten Hals-, Achsel- und Leistendrüsen und mit leichten Oedemen an den Beinen. Die Milz ist bedeutend vergrössert, glatt und nicht schmerzhaft. Auch die Leber ist leicht vergrössert. Die Organe der Brusthöhle zeigen dagegen nichts Besonderes. Der Urin ist an Menge normal, hell, klar und zeigt nur zeitweise geringe Spuren von Albumen. Die Blutuntersuchung ergiebt eine Leukocytenzahl von ca. 400,000, von welchen nur etwa 2 pCt. aus multinucleären Elementen bestehen. Die Zahl der Erythrocyten beträgt 2,800,000, der Hämoglobingehalt = 32 pCt.. Es besteht Anisocytose und Poikilocytose. Pat. stirbt nach mehrwöchentlichem Aufenthalt in der Klinik. Die Obduction ergiebt ausser serösen Ergüssen in den Pleuren und im Pericard die typischen Erscheinungen einer lymphatischen Leukämie, insbesondere zahlreiche kleine Lymphome in beiden Nieren.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes.	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	550	0.92	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	70	0,98	69	1,13	0.56	0,39	1,75	0,74	65.5	0,64	45,2
7 h	70	0,93	65	1,06	0,58	0,41	1,60	0,65	60,4	0,56	39.3
8 h	85	0,92	78	0,27	0,60	0,51	1,53	0,76	6.00	0,55	46,8
9 h	15	0,95	14	0.23	0,66	0,10	1,44	0,13	56,5	0,54	7,9
10 h	40	0.93	37	0,60	0,58	0,23	1,60	0,37	61,6	0.52	22,8
11 h	110	0,93	102	1,66	0,52	0,57	1,80	1,09	66,0	0,61	67,3
	320		296	4,82		1,82		3,00			184,1

$$D\ \frac{296}{320} = 0{,}925^{\circ}.$$

Kahrs I. Lebercirrhose geringen Grades. Urin ohne Albumen.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes.	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	275	0,81	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	105	0,84	88	1.43	0.82	0,86	1,03	0,57	40,0	0,34	35.2
7 h	48	1,01	48	0,78	0.92	0,44	1,10	0,34	44,0	0,44	21,1
8 h	30	1,17	35	0,57	0,74	0,22	1,61	0.35	61,4	0,72	21,5
9 h	22	1,13	25	0,41	1,00	0,22	1,13	0,19	46,3	0,52	11,6
10 h	25	1,26	32	0,52	0,94	0.24	1.34	1,28	54.0	0,68	17,3
11 h	25	1,16	29	0,47	0,82	0,21	1,41	0.26	56,4	0,65	16,4
	150		169	2,75		1,33		1,42			87.9

$$D\ \frac{169}{150} = 1{,}13^{\circ}.$$

Brettschneider, G., 40 Jahre, Drechsler, Potator strenuus, litt im Jahre 1898 an Hautflechte und im Jahre 1889/90 an Influenza. Sonst war er stets gesund. Vor 10 Tagen erkrankte er plötzlich mit Fieber, Schüttelfrost und Stichen auf beiden Brustseiten. Nach 3 tägigem Bestehen der Krankheit begannen Leib und Füsse anzuschwellen. Später schwollen auch das Gesicht und die Hände an. Einige Male will er auch blutigen Auswurf gehabt haben.

Der objective Befund ergiebt einen grossen, kräftig gebauten Mann mit hochgradiger Dyspnoe und ausgeprägter Cyanose, sowie mit starkem Oedema scroti. Die oedematösen Particen sehen blass und cyanotisch aus. Ueber den Lungen zeigt sich rechts hinten unten eine leichte Abkürzung des Schalles, doch kein Bronchialathmen, dagegen sind über dem ganzen Körper zahlreiche feuchte Rasselgeräusche zu hören. Am Herzen zeigt sich keine deutliche Vergrösserung der Dämpfung, die Töne sind rein, die Radialarterie ist weich und nicht auffallend schwer unterdrückbar, (96). Das Abdomen ist stärker gewölbt als normal und gespannt. Die Leber ist vergrössert. Der Urin ist spärlich, trübe, enthält 7 pm Alb., sowie zahlreiche Cylinder der verschiedensten Art, ferner Leukocyten und Epithelzellen. Der Augenhintergrund ist normal. Fieber ist nicht vorhanden. Unter Digitalis- und Coffeindarreichung bessert sich nach 3 Tagen die Dyspnoe und Cyanose, die Diurese steigt, so dass sie am 3. Tage schon 2000 ccm beträgt, doch ist noch kein deutliches Abschwellen der Oedeme zu beobachten. Der Albumengehalt ist auf 4 pm gesunken. Nach 6 Tagen ist die Urinmenge auf 3950 ccm gestiegen und der Albumengehalt beträgt nur $1^1/_2$ pm., doch sind im Urin noch massenhaft Cylinder, Leukocyten, Epithelien, sowie jetzt auch Erythrocyten zu finden. Pat., der von Anfang an über sehr starken Durst klagte, hat



in den letzten 3 Tagen sehr viel Flüssigkeit zu sich genommen ($1^1/_2$ l Milch, $1^1/_2$ l Kaffee, $1^1/_2$ l Wasser, $^1/_4$ l Bouillon, $^1/_4$ l Sherry) und an sonstiger Nahrung nur 2 Eier, Brödchen und Butter verzehrt.

Diagnose: Chron. Nephritis mit acutem (vorwiegend parenchymatösem) Schub und Herzmuskelinsufficienz.

I. Versuch. (1 Tag nach der Aufnahme).

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
6 h	28	0,81	23	0,37	0,05	0,01	*16,2*	0,36	97,3	0,79	22,4
8 h	15	0,80	12	0,20	0,06	0,01	*13,3*	0,19	95,0	0,76	11,4
10 h	12	0,75	9	0,15	0,06	0,01	*12,5*	0,14	93,3	0,70	8,4
11 h	10	0,74	7	0,12	0,06	0,01	*12,2*	0,11	91,8	0,68	6,4
	37		28	0,47		0,03		0,44			26,2

$$D \frac{28}{37} = 0{,}75^{\circ}.$$

II. Versuch. (2 Tage später.)

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	290	0,79	229	3,73	—	—	—	—	—	—	—
6 h	135	0,92	124	2,22	0,32	0,43	*2,87*	1,79	80,7	0,74	100,0
7 h	50	0,80	40	0,65	0,20	0,10	*4,00*	0,55	84,6	0,68	33,8
8 h	80	0,84	67	1,09	0,20	0,16	*4,20*	0,93	85,3	0,72	57,2
9 h	80	0,88	70	1,14	0,23	0,18	*3,82*	0,96	84,2	0,74	58,9
10 h	75	0,90	68	1,11	0,25	0,19	*3,60*	0,92	83,0	0,75	56,4
11 h	90	0,90	81	1,32	0,23	0,21	*3,91*	1,11	84,1	0,76	68,1
	375		326	5,31		0,84		4,47			274,4

$$D \frac{326}{375} = 0{,}87^{\circ}.$$

An diesem (3.) Tage ergab die Injection von 0,01 g Phloridzin keine Zuckerausscheidung im Urin. Der lege artis ausgeführte Methylenversuch ergab nach 1 h Grünfärbung des Urins.

III. Versuch. (Am 5. Tage.)

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	280	0,75	210	3,43	—	—	—	—	—	—	—
6 h	185	0,90	167	2,72	0,18	0,33	*5,0*	2,39	88,0	0,79	147,0
7 h	150	0,90	144	2,35	0,22	0,35	*4,1*	2,00	85,1	0,77	122,5
8 h	75	0,95	72	1,17	0,28	0,21	*3,4*	0,96	82,0	0,78	59,0
9 h	60	0,93	56	0,91	0,26	0,16	*3,6*	0,75	82,4	0,77	46,1
10 h	65	0,95	62	1,01	0,18	0,12	*5,3*	0,89	88,1	0,84	54,6
11 h	55	0,85	47	0,77	0,19	0,10	*4,5*	0,67	87,0	0,74	40,9
	415		381	6,21		0,94		5,27			323,1

$$D \frac{381}{415} = 0{,}92^{\circ}.$$

1 Tag später ergab der Phloridzinversuch (0,01) in 3 h eine Zuckermenge von 1,8 g!

Wenn wir das Ergebniss dieser Versuche zunächst im Allgemeinen betrachten, so zeigt sich folgendes:

1. Die von uns gewählte Versuchsanordnung lässt in den einzelnen



Fällen erhebliche Unterschiede im Versuchsausfall bei den verschiedenen Untersuchten erkennen.

2. Bei einem und demselben Untersuchten kann der Versuchsausfall zu verschiedenen Zeiten erheblich verschieden sein (Batke, Brosowski, Kahrs, Müller und Brettschneider).

3. Der Versuchsausfall zeigt zu gewissen anatomischen Nierenerkrankungen zwar eine gewisse, aber keineswegs constante, Beziehung.

4. Eine zusammenfassende allseitige Betrachtung des Versuchsausfalls in dem von uns durchgeführten Sinne dürfte unsere Beurtheilung der Nierenfunctionen weiter bringen, als die bisher benutzten kryoskopischen Betrachtungsweisen.

Wenn wir uns zu einer Einzelbetrachtung der Versuchsergebnisse wenden, so ergiebt ein kritischer Vergleich der einzelnen Ergebnisse des Versuchsausfalls, dass ausser dem Verhalten von Δ im nüchternen Zustand in erster Linie die Werthe für die gesammte Urinmenge (Oligurie [U —] und Polyurie [U +]), die Werthe für die Valenzzahl (Oligovalurie und Polyvalurie), sowie das Vorhandensein oder Fehlen der Gefrierpunkts-„Reaction“ (R + R —) ein diagnostisches Interesse verdienen. In zweiter Linie kommen dann die Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ und für V_1 in Betracht. Unter allen Werthen erscheint aber von vornherein der Factor V (Valenzzahl) am wichtigsten, insofern er den hauptsächlichsten Indicator für die „Leistung“ (L + L—) der blutreinigenden Function der Nieren darstellt.

Hinsichtlich der Beziehung der einzelnen Werthe des Versuchsausfalls zu einander ist zunächst bezüglich der Oligurie Folgendes zu sagen. Wo Oligurie (U —) vorhanden ist, fehlt meist (aber nicht immer, cf. Fall Divok und Henseler) die Gefrierpunktsreaction (R —). Oligurie (U —) muss nicht nothwendig mit einer Erniedrigung von V (V —) einhergehen, sondern es ist, namentlich wenn die Oligurie nicht zu hochgradig ist, auch eine normale Valenzzahl (V +) möglich. Auch selbst wenn die Urinmenge unter 200 ccm (also unter der Hälfte der unteren Grenze des Normalen) beträgt, kann unter Umständen (Peschat, Brosowski, Batke Radtke und Nyerröd) eine noch normale Valenzmenge beobachtet werden. In denjenigen Fällen, in welchen die Urinmenge unter 200 ccm betrug, war meist, aber nicht immer (eine Ausnahme machten Brosowski und Kahrs I), $\frac{\Delta}{NaCl}$ auffallend hoch, und es war das Anwachsen von $\frac{\Delta}{NaCl}$ (bis 21,7 beobachtet) in solchen Fällen meist auf eine Verminderung der NaCl-Ausscheidung zurückzuführen. Subnormale Werthe für V_1 waren zwar besonders häufig auch gleichzeitig mit Oligurie zu beobachten, doch konnte auch ohne Oligurie bei den Fällen Seipel, Gruber, Wieck



und Krüger ein subnormaler Werth für V_1 festgestellt werden. Oligurie bedingt jedoch keineswegs regelmässig einen niedrigen Werth für V_1, denn in den Fällen Klamm, Batke I, Radtke und Nyerröd, die mit Ausnahme des erstgenannten sehr wenig Kochsalz im Urin zeigten, war trotz Oligurie keine Verminderung des Werthes für V_1 zu beobachten.

Subnormale Valenzzahlen (V —) kommen ohne Oligurie zwar vor (Stein, Brunkow, Wieck, Krüger, Rüdiger), sind aber verhältnissmässig selten.

Abnorme hohe Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ haben wir überhaupt meist nur gleichzeitig mit hochgradiger Oligurie beobachtet. Eine Ausnahme machte nur je ein Fall von Diabetes mit hochgradiger Glycosurie (Söhnel) sowie von Pneumonie mit Nephritis acuta (Stein), der Versuch III bei Fall Brettschneider (cf. S. 375) und ein Fall von acuter Perityphlitis (Seidel), der schon über 10 Tage fieberte und als Diät nur Eier, Milch, Bouillon und Kaffee erhalten hatte. Der Urin war frei von Eiweiss. Das Versuchsprotokoll dieses letzteren Falles war folgendes:

Tabelle XIV.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	315	1,60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	kein	Urin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 h	110	1,32	145	2,35	0,17	0,19	*7,77*	2,16	92,0	1,21	133,4
8 h	175	0,63	110	1,79	0,15	0,26	*4,20*	1,53	85,5	0,54	94,0
9 h	80	0,96	77	1,25	0,21	0,17	*4,57*	1,09	86,5	0,83	66,6
10 h	65	1,32	86	1,40	0,27	0,18	*5,00*	1,22	87,1	1,15	74,9
11 h	55	1,52	84	1,37	0,30	0,18	*5,07*	1,19	87,0	1,31	73,1
	485		502	8,17		0,98		6,19			442,0

$$D \frac{502}{485} = \mathbf{1{,}04^{\circ}}.$$

Die Gefrierpunktsreaction (R) ging meist mit einem Anstieg der Urinmenge parallel, konnte aber in seltenen Fällen auch ohne einen solchen Anstieg auftreten, andererseits aber auch trotz entsprechend grosser Urinmengen fehlen (Linke, Ott, Mescke, Strömer, Voss, Krüger, Rüdiger). Es ist vielleicht bemerkenswerth, dass unter diesen Fällen 3 Fälle von Gicht sind. Niedrige Einstellung von Δ (Hyposthenurie) muss keineswegs mit einer Herabsetzung der Valenzzahl (V —) parallel gehen, sondern kann sehr gut auch mit der Ausfuhr normaler Valenzmengen einhergehen (Krüger, Gerhards, Bremer, Richter, Baczinski, Gruber, Neumann, Vietze, Brettschneider III). Die Mehrzahl dieser Fälle betrifft chronisch-interstitielle Nephritiden.



Da wir es für angezeigt halten, die Gründe der hier besprochenen Erscheinungen erst dann zu erörtern, wenn wir über das Ergebniss unserer Kochsalz- und Glutonversuche berichtet haben, so wollen wir vorher die klinisch wichtige Frage erörtern, inwieweit die hier mitgetheilten Befunde eine Beziehung zu klinisch nachgewiesenen Zuständen von anatomischen Nierenveränderungen zeigen. Nach dieser Richtung ist es einerseits bemerkenswerth, dass wir ein völlig normales Verhalten aller Werthe in je einem Falle von chronisch-parenchymatöser Nephritis (Batke) und von chronisch-interstitieller Nephritis (Brosowski) im Stadium der Compensation (cf. später) beobachtet haben, und dass wir schwerere Störungen der Nierenfunction auch ohne Albuminurie auftreten sahen (Friedrich, Nyerröd, Diwok, Kahrs I, Kühn, Peschat, cf. später). Es kann also von einem constanten Parallelismus zwischen (mit den bisherigen Methoden) klinisch nachgewiesenen chronischen Nierenentzündungen und den Ergebnissen der kryoskopischen Harnprüfung nicht die Rede sein. Immerhin findet man aber bei Patienten mit chronischen Nephritiden häufig Störungen im Ablauf des Versuchs, die, ohne für diese Krankheit direct charakteristisch zu sein, doch in einer solchen Reihe von Fällen vorhanden sind, dass sie einer besonderen Betrachtung bedürfen.

Soweit unsere bisherigen Beobachtungen ein Urtheil nach dieser Richtung hin gestatten, ist für chronische Nephritiden weder ein bestimmtes Verhalten von Δ, noch der Gefrierpunktsreaction charakteristisch, sondern es verdient in weit höherem Grade das — übrigens bisher schon in der Klinik genügend gewürdigte — Verhalten der Urinmenge sowie auch der Valenzzahl Beachtung. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist das Verhalten von Δ und von R gerade von dem Verhalten der ersteren in hohem Grade — wenn auch nicht allein — abhängig, und wir sprechen mit v. Koranyi am besten von (in chemischem Sinne) „compensirter“ und „nicht compensirter“ chronischer Nephritis. Wir halten eine solche Betrachtungsweise für um so nothwendiger, als nach unseren Erfahrungen bei derselben Form von chronischer Nephritis zu verschiedenen Zeiten ein verschiedenes Verhalten der mit unserer Versuchsanordnung erzielten Werthe beobachtet werden kann und als nach unseren mit unserem Vorgehen gemachten Erfahrungen auch nicht in exclusiver Form gesagt werden kann, dass gerade die chronisch parenchymatösen Nephritiden im Gegensatz zu den chronisch interstitiellen Nephritiden den Eintritt der Gefrierpunktsreaction — wenigstens bei unserer Versuchsanordnung — vermissen lassen. Zur Illustration der Bedeutung der Urinmenge für die hier interessirenden Fragen führen wir unter Bezugnahme auf Tabelle X einige Versuchsprotokolle von Batke und Brosowski an, die aus der Zeit der klinischen Compensation (Fehlen von Oedemen und Dyspnoe, Vorhandensein guter Diurese etc.) stammen.

Tabelle XV.

Batke zur Zeit der Compensation[1]).

a) Versuch I.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	520	1,13	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	75	1,16	87	1,42	1,16	0,87	1.00	0,55	38,7	0,45	33.7
7 h	150	1,71	107	1.75	0.66	0.99	1.08	0,76	43.4	0,31	46.4
8 h	350	0,36	126	2.06	0,32	1,12	1.12	0,96	46.6	0,27	58.7
9 h	195	0,66	129	2,09	0.72	1.41	0.92	0,68	32.5	0,21	41,9
10 h	115	0,91	105	1,61	0,92	1,06	0.99	0,55	34.1	0.31	35,8
11 h	75	0,91	69	1,13	0,69	0,92	0,99	0,44	38.9	0,35	26.8
	885		536	8,64		5,50		3.39			209.6

$$D\ \frac{536}{886} = \mathbf{0,6^{\circ}}.$$

b) Versuch II, 8 Tage später.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	430	0,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	105	1.02	107	1.47	0.83	0.87	1.23	0,87	50.0	0,51	53.5
7 h	550	0.28	154	2.51	0.34	1.87	0.82	0.64	25.5	0.07	39.3
8 h	390	0.36	140	2.28	0,43	1.68	0.84	0.60	26,3	0.09	36.8
9 h	150	0.86	129	2,14	0,90	1,35	0.96	0.79	37.0	0.32	47.7
10 h	115	1,14	131	2,17	1,16	1,33	0.98	0,84	38.7	0,45	50,7
11 h	60	1,12	67	1,09	1,20	0,72	9.93	0.37	30.8	0,34	20,6
	1265		621	10,19		6.95		3.24			195.1

$$D\ \frac{621}{1265} = \mathbf{0,50^{\circ}}.$$

Brosowski zur Zeit der Compensation[2]).

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	195	1,17	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	35	1.69	59	0.96	1.36	1.48	1 24	0.48	50.0	0.85	29.5
7 h	240	0.44	106	1,73	0.28	0.67	1.57	1.06	61.3	0.27	65.0
8 h	215	0.45	97	1.60	0.52	1.09	0.87	0,51	32.0	0.14	31.0
9 h	115	0.72	83	1,35	0.58	0,67	1,24	0.68	50,4	0,36	41.8
10 h	50	1.27	64	1.04	1.05	0.52	1,22	0.52	50.0	0,64	32.0
11 h	70	1,19	83	1.35	0.96	0,67	1.24	0,68	50,0	0,60	41.5
	690		433	7,07		3,62		3.45			211,3

$$D\ \frac{433}{690} = \mathbf{0,63^{\circ}}.$$

Bei den chronisch interstitiellen Formen von Nephritis war in unseren Versuchen keineswegs immer eine ausgeprägte Gefrierpunktsreaction vorhanden, sondern sie fehlte bei Oligurie stets — und trotz normaler Urinmenge auch bei dem Patienten Voss (chronische interstitielle Nephritis) —, desgleichen auch bei Nichtnephritikern (Richter, Krüger, Baczinski, Schneider). (Von den 3 Fällen von Gicht litt einer wahrscheinlich an „analbuminurischer Nephritis“ und die zwei anderen viel-

1) Ueber den Versuchsausfall zur Zeit der Decompensation vgl. S. 361 u. 362.
2) Ueber den Versuchsausfall zur Zeit der Decompensation vgl. S. 360 u. 361.



leicht gleichfalls.) Unter den Fällen mit Mangel einer Gefrierpunktsreaction lagen bei Bremer, Batke und Brettschneider eine Herzmuskelinsufficienz vor, in dem Versuch bei Krüger war während der Versuchsdauer eine colossale gleichmässige Wasserfluth zu beobachten und bei Richter war kurze Zeit vorher durch Diarrhöen ein grosser Wasser- und Stoffverlust erfolgt und ebenso wie bei Schneider möglicherweise auch eine latente Nierenschädigung vorhanden. Unter den Fällen, bei welchen Δ im nüchternen Zustand unter $-1{,}0^{0}$ lag, verdienen die Fälle Kahrs (Lebercirrhose) und F—y (chron. Nephritis) noch ein besonderes Interesse, insofern als bei ihnen Δ im Verlaufe des Versuchs anstieg („paradoxe Reaction").

Wenn wir der Herabsetzung der Valenzzahl bei chronischen Nephritiden eine besonders grosse Bedeutung beimaassen, so war für uns auch die Beobachtung bestimmend, dass in den Fällen von chronischer Nephritis, in welchen die Valenzzahl längere Zeit erheblich herabgesetzt war und eine erhebliche Oligurie bestand, häufig eine Neigung zu Hydropsieen oder die volle Ausbildung derselben vorhanden war. Besonders interessant war dabei der Fall Peschat, bei welchem Lebercirrhose, leichter Icterus, Ascites und Oedem der Beine und des Rückens, sowie hochgradige Urobilinurie, aber keine Albuminurie bestand, trotzdem die Autopsie eine parenchymatöse Nephritis mit Verfettung der Epithelien, aber Intactsein der Glomeruli ergab. In diesem Falle von „analbuminurischer" Nephritis waren Urinmenge, Valenzzahl und vor allem der Kochsalzgehalt sehr niedrig, während V_1 nur wenig erniedrigt und Δ sowie $\frac{\Delta}{NaCl}$ recht hoch waren.

Eine Herabsetzung der Valenzzahl (V) war auch bei anderen mit Oligurie einhergehenden (also nicht compensirten) Fällen von chronischer Nephritis zu beobachten (Brosowski, Batke, H—n, Müller, Krüger I, Koschorek, Kühn, Brettschneider u. A.), doch war V_1 in solchen Fällen meistens relativ viel weniger vermindert, so dass der Satz gerechtfertigt erscheint, dass bei Oligurie im Allgemeinen die Achloride den Körper viel leichter verlassen als die Chloride. Wenn man von Beobachtung I bei Fall Brettschneider absieht, so fanden sich die niedrigsten Werthe für die Achloride bei 2 Nichtnephritikern und zwar bei je einem Falle von Carcinoma peritonei mit Oedemen (Friedrich) und von Lebercirrhose (Kahrs I).

Δ war bei Nephritikern nicht durchwegs erniedrigt, sondern es fanden sich in den Fällen F—y, Peschat, Brosowski, Batke, H—n und Müller, die fast durchwegs mit Oligurie einhergingen und zum grossen Theil Parenchymveränderungen oder „Uebergangsformen" darboten, Werthe für Δ über $-1{,}0^{0}$. Es können also auch normale Werthe für Δ und zwar, wie es scheint, besonders bei Parenchymstörungen, vorkommen und man kann demnach nicht davon sprechen, dass nephritische Nieren keinen osmotisch hochwerthigen Urin bereiten „können". Bemerkenswerth ist



dabei, dass in denjenigen Fällen von chronischer Nephritis, in welchen Δ unter —1,0° lag, — mit Ausnahme von Koschorek, Kühn und Brettschneider, welche übrigens leichte oder stärkere Oedeme zeigten — die Urinmenge meistens über 550 ccm betrug und es sich meistens um sog. „chronisch-interstitielle“ Nephritiden handelte. Wir werden auf diesen Punkt noch zurückkommen.

II. Kochsalzversuche.

(Dieselben sind je 1 Tag nach dem „Wasserversuch“ ausgeführt).

Tabelle XVI.

a) Typischer Verlauf[1]).

Batke. Chron. parenchymatöse Nephritis. (Parallelversuch zu Versuch II auf S. 362).

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz(a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	350	0,98	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	180	1,10	198	3,23	1,20	2,16	0,92	1,07	33,1	0,36	65,3
7 h	150	1,04	156	2,55	1,20	1,80	0,58	0,75	29,4	0,31	45,8
8 h	105	1,07	112	1,83	1,38	1,45	0,77	0,38	20,8	0,22	23,3
9 h	95	1,11	105	1,71	1,36	1,20	0,82	0,51	30,0	0,33	31,5
10 h	105	1,02	107	1,73	1,24	1,30	0,82	0,43	24,2	0,25	25,9
11 h	110	0,87	96	1,57	1,06	1,17	0,82	0,40	25,5	0,22	24,5
	565		576	9,39		6,92		2,47			151,0

$$D\ \frac{576}{565} = 1{,}02^{\circ}.$$

b) Atypischer Verlauf.

Hein. Perigastritis (Magenneurose).

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz(a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	290	1,52	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	25	1,52	38	0,62	0,97	0,24	1,57	0,38	61,3	0,93	23,2
7 h	22	1,67	37	0,60	1,14	0,25	1,47	0,35	58,3	0,97	21,6
8 h	10	1,71	17	—	—	—	—	—	—	—	—
9 h	50	1,70	85	1,39	1,64	0,82	1,03	0,57	41,0	0,70	34,8
10 h	50	1,71	86	1,40	1,56	0,79	1,09	0,62	44,3	0,76	38,1
11 h	70	1,57	110	1,80	1,62	1,13	0,97	0,67	37,2	0,58	40,9
	202		335	> 5,81		> 3,23		> 2,59			> 15,86

$$D\ \frac{335}{202} = 1{,}66^{\circ}.$$

Pelludat. Chronischer Gelenkrheumatismus.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz(a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	325	0,91	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	45	1,27	57	0,93	1,20	0,54	1,06	0,39	42,0	0,53	23,9
7 h	vacat	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8 h	50	1,44	72	1,17	—	—	—	—	—	—	—
9 h	55	1,43	79	1,29	1,32	0,73	1,08	0,56	43,4	0,62	34,3
10 h	65	1,43	93	1,52	1,44	0,94	0,99	0,58	38,2	0,55	35,5
11 h	75	1,42	106	1,73	1,46	1,09	0,97	0,64	37,0	0,53	39,2
	245		350	5,71		> 2,76		> 1,78			> 109,0

$$D\ \frac{350}{245} = 1{,}43^{\circ}.$$

1) Anmerkung: Aus mehr als einem Dutzend von typisch verlaufenen Versuchen ist nur einer als Beispiel angeführt.



Raczinski, chron. Gelenkrheumatismus.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenz-werth
Nachturin	200	2,03	—
7 h	120	2,08	250
8 h	75	1,93	145
9 h	30	1,80	54
10 h	15	1,41	21
11 h	20	1,45	29
	240		499

a = 8,14.

$$D\ \frac{499}{260} = 1{,}92^{0}.$$

Borns, Oxalurie und Uraturie.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes.	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	130	0,91	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	40	1,01	40	0,65	1,16	0,46	0,87	0,19	30,0	0,30	12,0
7 h	35	1,56	55	0,90	1,16	0,40	1,34	0,50	55,5	0,87	30,5
8 h	35	1,53	54	0,88	1,34	0,47	1,14	0,41	46,6	0,71	25,2
9 h	75	1,47	101	1,65	1,40	1,05	1,05	0,60	36,3	0,53	36,7
10 h	55	1,42	78	1,27	1,40	1,01	1.01	0,50	40,0	0,57	31,2
11 h	50	1,56	76	1,24	1,50	1,00	1,00	0,49	40,0	0,61	30,4
	250		364	5,94		3,44		2,50			154,0

$$D\ \frac{364}{250} = 1{,}45^{0}.$$

Brückner, chron. interstit. Nephritis.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenz-werth
Nachturin	330	1,68	—
7 h	40	1,55	62
8 h	35	1,45	51
9 h	40	1,41	56
10 h	105	1,46	153
11 h	30	1,45	44
	250.		366

a = 6,0.

$$D\ \frac{366}{250} = 1{,}46^{0}.$$

Kubarski, Reconval. von acutem Gelenkrheumatismus.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenz-werth
Nachturin	510	1,60	—
7 h	55	1,46	80
8 h	50	1,27	64
9 h	60	1,33	80
10 h	80	1,87	150
11 h	60	1,28	77
	305		451

a = 7,36.

$$D \frac{451}{305} = \mathbf{1{,}48^{0}}.$$

F—y, subchron. Nephritis. Vorwiegend vasculäre Form.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenz-werth
Nachturin	520	0,87	—
7 h	120	1,32	158
8 h	30	1,16	35
9 h	45	1,46	66
10 h	60	1,36	82
11 h	60	1,21	73
	315		414

a = 6,75.

$$D \frac{414}{315} = \mathbf{1{,}31^{0}}.$$

Müller, chron. Nephritis (Uebergangsform). (Parallelversuch zu dem auf S. 364 mitgetheiltem Versuch.)

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenz-werth
Nachturin	140	0,83	—
7 h	50	0,96	48
8 h	70	1,04	73
9 h	65	1,11	72
10 h	60	1,11	67
11 h	vacat	—	—
	245		280

a = 4,24.

$$D \frac{260}{245} = \mathbf{1{,}06^{0}}.$$

Gross, Lebercirrhose.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenz-werth
Nachturin	500	1,03	515
6 h	35	1,30	46
7 h	75	1,34	100
8 h	60	1,37	82
9 h	50	1,37	68
10 h	50	1,39	69
11 h	35	1,37	48
	270		367

a = 6,00.

$$D \frac{367}{270} = \mathbf{1{,}36^{0}}.$$



Batke, chron. parench. Nephritis (Parallelversuch zum Versuch I auf S. 362).

Zeit	Urinmenge	Δ	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz	Achloride	Δ_1	V_1
5 h	175	1,39	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	39	1,35	—	—	0,36	0,12	*3,75*	—	—	—	—
7 h	40	1,46	58	0,95	0,62	0,25	*2,34*	0,70	73,7	1,08	42,7
8 h	20	1,32	26	0,42	0,68	0,14	1,94	0,28	66,7	0,88	17,3
9 h	65	1,33	87	1,43	0,72	0,47	1,83	0,96	67,1	0,89	58,4
10 h	40	1,47	59	0,96	0,78	0,31	1,88	0,65	67,7	0,99	39,9
11 h	32	1,39	45	0,74	0,60	0,19	*2,30*	0,55	74,3	1,02	33,4
	197		275	4,50		1,36		3,14			191,7

$$D \frac{275}{1,97} = 1,4^{0}.$$

Klamm, Initielle Tuberculose.

Zeit	Urinmenge	Δ	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz	Achloride	Δ_1	V_1
Nachturin	250	1,97	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	—	2,21	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 h	12	1,78	21	0,34	1.78	0,21	1,00	0,13	40,0	0,71	8,4
8 h	60	1.60	96	1,57	1,74	1,04	0,92	0,53	33,7	0,54	32,3
9 h	60	1.56	94	1,53	1,75	1,05	0,90	0,48	31,4	0,49	29,5
10 h	35	1,67	58	0,95	1,88	0,57	0,90	0,38	40,0	0,67	23,2
11 h	50	1,82	91	1,48	1,94	0,97	0.94	0,51	34,5	0,63	31,4
	217		360	5,87		3,84		2,03			124,8

$$D \frac{360}{217} = 1,66^{0}.$$

Peschat, Lebercirrhose und parenchymatöse Nephritis.

Zeit	Urinmenge	Δ	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz	Achloride	Δ_1	V_1
5 h	80	2,08	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	45	2,02	91	1,48	0,25	0,11	*8,08*	1,37	92,6	1,87	84,30
7 h	25	1,92	48	0,78	0,20	0,05	*9,60*	0,73	93,7	1,80	45,0
8 h	25	1,92	48	0,78	0,20	0,05	*9,60*	0,73	93,7	1,80	45,0
9 h	25	1,91	48	0,78	0,16	0,04	*12,00*	0,74	95,0	1,81	45,6
10 h	vacat.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11 h	50	2,06	103	1.64	0,10	0,05	*20,6*	1,58	96,3	1,98	99.2
	125		247	3,97		0,19		3,78			234,8

$$D \frac{247}{125} = 1,98^{0}.$$

Brosowski, chron. Nephritis (Parallelversuch zum Versuch auf S. 361).

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
5 h	300	1,41	423
6 h	20	2,08	62
7 h	30	2,07	62
8 h	35	1,91	67
9 h	65	1,91	124
10 h	25	1,85	46
11 h	40	1,85	74
	195		373

a = 6,08.

$$D \frac{373}{195} = 1,91^{0}.$$

Kühn, lymphische Leucämie mit Lymphomen der Nieren.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	280	0,82	—	—	—		—	—	—	—	—
6 h	140	0,89	125	2,04	0,76	1,06	1,17	0,98	48,0	0,43	60,0
7 h	35	0,97	34	0,55	0,42	0,15	*2,31*	0,40	73,0	0,71	24,8
8 h	50	0,96	48	0,80	0,58	0,29	1,66	0,51	63,7	0,61	30,6
9 h	70	0,97	68	1,11	0,66	0,46	1,47	0,65	58,6	0,57	38,8
10 h	55	0,98	54	0,88	0,64	0,35	1,56	0,53	60,0	0,59	32,4
11 h	75	0,92	69	1,12	0,74	0,55	1,24	0,57	51,0	0,47	35,2
	285		273	4,46		1,80		2,66			161,8

$$D \frac{273}{285} = \mathbf{0{,}96^{\circ}}.$$

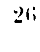
Bremer, chron. Nephritis (Uebergangsform).

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	150	0,72	108	1,76	—	—	—	—	—	—	—
6 h	375	0,73	274	4,47	0,51	1,91	1,43	2,56	57,3	0,42	157,0
7 h	100	0,67	67	1,09	0,42	0,42	1,60	0,67	61,5	0,41	41,2
8 h	85	0,63	54	0,90	0,41	0,35	1,54	0,55	61,1	0,38	33,0
9 h	100	0,52	52	0,85	0,42	0,42	1,24	0,43	50,6	0,26	26,3
10 h	75	0,50	34	0,55	0,44	0,33	1,14	0.22	40,0	0,20	13,6
11 h	105	0,69	72	1,17	0,41	0,43	1,70	0,74	63,2	0,44	45,5
	465		279	4,56		1,95		2,61			159,6

$$D \frac{279}{455} = \mathbf{0{,}60^{\circ}}.$$

Bei der Mittheilung dieser Versuche haben wir aus der grossen Reihe derjenigen, welche einen typischen Ablauf zeigten, nur einen einzigen herausgegriffen, welcher den Typus des normalen Verlauf zeigen soll; sonst haben wir nur diejenigen mit Abweichungen vom Typus angeführt.

Ueberall erschienen die Urinmengen im Durchschnitt etwas geringer als bei den Wasserversuchen (350—600 ccm), und Δ zeigte nicht die Tendenz im Laufe des Versuchs einen typischen und intensiven Abfall darzubieten, wie bei den Wasserversuchen, sondern es stieg Δ in den ersten Stunden nach Verabreichung der Lösung meist an, wenn die Ausgangsconcentration unter — 1,50° lag, während bei höherer Ausgangsstellung Δ meist abfiel. Die Valenzwerthe schwankten zwischen 350 und 550, a schwankte zwischen 6 und 9. Es war also kein so erhebliches Anwachsen der ausgeschiedenen Valenzen erfolgt, dass man annehmen könnte, der grössere Theil des eingeführten NaCl sei in den 5 Versuchsstunden schon zur Ausfuhr gelangt. Das zeigte sich auch darin, dass die Menge des Gesammtkochsalzes zwischen 3,3 und 9 g und





dass $\frac{\Delta}{NaCl}$ in der Breite von 0,90 und 1,70 schwankte; indessen war die Hauptmenge des eingeführten Kochsalzes meistens innerhalb der auf die Einfuhr folgenden 24 Stunden ausgeschieden, denn es war bei dem am folgenden Tage ausgeführten Glutonversuche selten eine Steigerung des NaCl-Gehalts gegenüber dem am ersten Versuchstage unternommenen Wasserversuch zu bemerken. V_1 schwankte zwischen 150 und 250. Bei Polyurie trafen wir meist eine Vermehrung und bei Oligurie meist eine Verminderung der NaCl-Ausfuhr und V_1 war nur bei Pelludat und Klamm subnormal.

In Bezug auf die einzelnen Krankheiten fanden wir normale Verhältnisse u. A. auch bei 4 Fällen von chronischer Nephritis (H-n, Koschorek, Rüdiger, Batke II), sowie bei 2 Fällen von Diabetes (von welchen einer eine Lebercirrhose zeigte), bei einem Fall von Lebercirrhose (Kahrs), sowie bei einem Fall von perniciöser Anämie. Eine Verminderung der Urinmenge und von V fanden wir bei Müller und Batke I, (chronische Nephritis), Kühn (lymphat. Leukämie) und bei Hein (Magenneurose), doch war in den beiden letzten Fällen V nur wenig von der unteren Grenze des Normalen entfernt. Eine Verminderung der Urinmenge mit annähernd normalen Werthen für V fanden wir bei Peschat, (Lebercirrhose und chron. Nephritis), Raczinski (chron. Gelenkrheumatismus), Borns (Oxalurie und Uraturie) Brückner, F-y, Brosowski (chron. Nephritis), sowie bei Kubarski (Reconvaleszenz von acutem Gelenkrheumatismus), Klamm (initiale Phthise) und bei Kahrs (Lebercirrhose). Eine Verminderung von V trotz normaler Werthe für die Urinmenge sahen wir nur bei Bremer (chron. Nephritis). V_1 zeigte subnormale Werthe nur bei Pelludat (chron. Gelenkrheumatismus), bei Kahrs I (Lebercirrhose) und bei Klamm (initiale Phthise). Bemerkenswerth ist, dass V_1 bei Peschat (Lebercirrhose und Nephritis) 234,8 und bei Gerhards (perniciöse Anaemie) 239,6 betrug.

An der Verminderung von V bei Nephritikern trug die Verminderung von NaCl weit mehr schuld, als diejenige des auf die Achloride entfallenden Antheils von V. Eine ganz auffallende Erniedrigung der NaCl-Ausscheidung fanden wir in den Fällen Peschat, Bremer, Batke I, Kühn, sowie Pelludat. Die 4 ersten Fälle betrafen Nephritiker und zeigten sowohl normale als verminderte Urinmengen. Entsprechend der Herabsetzung der NaCl-Ausfuhr stieg in diesen Fällen $\frac{\Delta}{NaCl}$ bis zu 20,6. In den 4 ersten Fällen war eine Neigung zu Oedemen, bezw. die volle Ausbildung von Oedemen vorhanden.



III. Glutonversuche.

(Dieselben sind je 1 Tag nach den Kochsalzversuchen ausgeführt.)

Tabelle XVII.

A. Typischer Verlauf[1]).

Batke. Chron. parenchymatöse Nephritis. (Parallelversuch zu Versuch II auf S. 379.)

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	365	0,95	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	150	1,14	171	2,80	1,18	1.77	0,97	1,03	36,7	0.42	62.7
7 h	100	0,99	99	1,61	1,12	1,12	0,88	0,49	30,4	0,30	30,1
8 h	430	0,50	215	3,57	0,53	2,27	0,94	1,30	36,4	0,18	78,2
9 h	380	0,53	201	3,28	0,59	2,24	0,90	1,04	31,7	0,17	63,7
10 h	165	0,66	109	1,78	0,82	1,35	0,80	0.43	24,2	0,16	26,4
11 h	100	1,07	107	1,75	1,20	1,20	0,89	0,55	31.4	0,34	33,6
	1175		731	11,99		8,18		3,81			232,0

$$D\ \frac{731}{1175} = \mathbf{0{,}62^{\circ}}.$$

B. Atypischer Verlauf.

Batke. Chron. parenchymatöse Nephritis. (Parallelversuch zu S. 362.)

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalzäquivalent — Gesammt-Kochsalz	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
Nachturin	180	1,36	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	30	1,49	—	—	0,78	—	1,91	—	—	—	—
7 h	50	1,28	64	1.04	0,77	0.39	1,66	0,65	62,5	0,80	40,0
8 h	75	1,26	95	1,55	0,78	0,59	1,63	0,96	62,0	0,79	58,9
9 h	65	1,36	88	1,43	1,72	0,47	1,89	0,96	67,1	0,91	59,0
10 h	50	1,44	72	1,17	0,86	0,43	1,67	0,74	63,2	0,91	45.5
11 h	65	1,30	85	1,39	0,88	0,57	1,48	0,82	58,9	0,76	49,9
	305		404	6,58		2,45		4,13			253,3

$$D\ \frac{404}{305} = \mathbf{1{,}32^{\circ}}.$$

Kubarski. Rekonvalescenz von acutem Gelenkrheumatismus.
Versuch I.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	170	1,59	—
7 h	vacat	—	—
8 h	85	1,52	129
9 h	75	1,45	109
10 h	65	1,53	99
11 h	95	1,22	116
	320		453

a = 7,39.

$$D\ \frac{453}{320} = \mathbf{1{,}41^{\circ}}.$$

1) Anmerkung: Auch hier haben wir im Interesse der Raumersparniss darauf verzichtet, alle Versuchsprotocolle zu bringen und uns mit einem einzigen Beispiele eines typischen Verlaufes begnügt. Für die zusammenfassende Betrachtung sind aber — wie bei den Kochsalzversuchen — alle Versuche benutzt.



Versuch II.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	1000	0,77	—
7 h	130	1,12	146
8 h	100	0,95	95
9 h	75	1,04	78
10 h	65	1,23	80
11 h	25	1,32	33
	395		432

a = 7,05.

$$D \frac{432}{395} = 1{,}09^{\circ}.$$

Peschat. Lebercirrhose und parenchymatöse Nephritis.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent — Gesammtmenge des Kochsalzes	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	40	2,07	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	15	2,27	34	0,56	0,22	0,03	*10,3*	0,53	94,6	2,15	32,2
7 h	60	2,22	133	2,17	0,21	0,13	*15,8*	2,04	94,0	2,09	125,0
8 h	25	2,05	51	0,83	0,10	0,03	*20,5*	0,80	96,4	1,98	49,2
9 h	50	2,06	103	1,63	0,08	0,04	*25,75*	1,59	97,5	2,01	100,4
10 h	vac.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11 h	15	2,10	32	0,52	0,09	0,01	*23,3*	0,51	98,0	2,06	31,4
	150		319	5,15		0,21		4,94			306,0

$$D \frac{319}{150} = 2{,}13^{\circ}.$$

Brosowski. Chron. interstit. Nephritis. (Parallelversuch zu S. 361.)

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth
5 h	310	1,01	313
6 h	30	1,14	34
7 h	30	1,69	51
8 h	40	1,81	72
9 h	30	1,88	56
10 h	40	1,86	74
11 h	35	1,86	65
	175		318

a = 5,2.

$$D \frac{318}{175} = 1{,}82^{\circ}.$$

Gross. Lebercirrhose mit Ascites. Urin ohne Alb.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	600	0,88	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	100	0,97	97	1,60	0,62	0,62	1,56	0,98	61,5	0,60	59,6
7 h	28	1,09	31	0,51	1,01	0,28	1,08	0,23	45,1	0,49	14,0
8 h	85	1,18	100	1,65	0,82	0,70	1,44	0,95	57,6	0,68	57,6
9 h	120	1,02	122	1,99	0,78	0,94	1,31	1,05	52,8	0,54	64,4
10 h	150	0,81	122	1,99	0,66	0,99	1,23	1,00	50,3	0,41	61,4
11 h	160	0,67	107	1,74	—	—	—	—	—	—	—
	543		482	7,88		$>$2,91		$>$3,23			$>$197,4

$$D\ \frac{482}{543} = \mathbf{0{,}88^{\circ}}.$$

Bremer. Chron. Nephritis (Uebergangsform).

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	150	0,68	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	200	0,71	142	2,32	0,30	0,60	*2,37*	1,72	74,1	0,53	105,2
7 h	75	0,63	47	0,77	0,38	0,29	1,66	0,48	62,3	0,39	29,3
8 h	35	0,63	22	0,36	0,34	0,12	1,86	0,24	66,7	0,42	14,7
9 h	50	0,66	33	0,54	0,30	0,15	*2,20*	0,39	72,2	0,48	23,8
10 h	125	0,63	79	1,29	0,24	0,30	*2,62*	0,99	76,7	0,48	60,6
11 h	50	0,65	33	0,54	0,28	0,14	*2,32*	0,40	74,0	0,48	24,4
	335		214	3,50		1,00		2,50			152,8

$$D\ \frac{214}{335} = \mathbf{0{,}64^{\circ}}.$$

Wieck. Pyelo-Cystitis.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalzäquivalent(a) — Gesammtkochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 ° C.	V_1
5 h	1000	0,32	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	45	0,74	33	0,54	0,30	0,14	*2,47*	0,40	74,1	0,55	24,4
7 h	35	1,17	41	0,67	0,24	0,08	*4,87*	0,59	88,0	1,03	36,1
8 h	40	1,41	56	0,91	0,18	0,07	*7,83*	0,84	92,3	1,30	51,7
9 h	75	0,53	40	0,66	0,16	0,12	*3,31*	0,54	81,8	0,43	32,7
10 h	160	0,52	83	1,35	0,16	0,26	*4,25*	1,09	80,7	0,42	67,0
11 h	45	0,46	21	0,34	0,18	0,08	*2,56*	0,26	76,5	0,35	16,1
	355		241	3,93		0,61		3,32			228,0

$$D\ \frac{241}{355} = \mathbf{0{,}68^{\circ}}.$$

Rüdiger. Chron. interstitielle Nephritis.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ ° C.	Valenzwerth	
Nachturin	770	0,65	—	
7 h	150	0,66	99	
8 h	125	0,61	76	
9 h	140	0,65	91	
10 h	135	0,64	86	
11 h	130	0,64	83	
	680		435	a = 7,09.

$$D\ \frac{435}{680} = 0{,}64^{\circ}.$$

Koschorek. Chron. interstitielle Nephritis.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth
Nachturin	190	0,82	—
7 h	155	0,76	118
8 h	195	0,57	111
9 h	100	0,67	67
10 h	95	0,86	82
11 h	75	0,90	68
	620		446

a = 7,27.

$$D \frac{446}{620} = \mathbf{0{,}72^{\circ}}.$$

Gerhards. Perniciöse Anämie.

Versuch I.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	525	0,66	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	135	0,97	131	2,13	0,86	1,16	1,13	0,97	45.5	0,44	60,0
7 h	55	1,01	55	0.90	0,70	0,39	1,44	0.51	56,7	0,57	31.2
8 h	110	0,86	95	1,55	0,77	0.78	1,12	0,77	49,6	0,43	47,2
9 h	145	0,92	133	2,17	0,66	0,96	1,43	1,21	55,8	0,51	74.4
10 h	130	1,01	130	2,12	0.72	0.94	1,40	1,18	55,7	0,56	72,4
11 h	105	1,00	105	1,71	0,74	0,78	1,35	0,93	54,4	0,54	57,1
	545		518	8,45		3,85		4.60			282,3

$$D \frac{518}{545} = \mathbf{0{,}97^{\circ}}.$$

Versuch II.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ NaCl	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5 h	410	0,88	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	60	0,92	55	0,90	0,62	0,37	1,50	0,53	59,0	0,54	32,4
7 h	55	0,92	51	0,83	0,63	0,35	1·47	0,48	58,0	0,53	29,6
8 h	65	0,84	55	0,90	0,64	0,42	1,31	0,48	53,3	0,45	29,3
9 h	100	0,88	88	1,43	0,65	0,65	1,36	0,78	54,5	0,48	48,4
10 h	95	0,90	86	1,40	0,66	0,63	1,36	0,77	55,0	0,54	47.3
11 h	135	0,89	120	1,96	0,66	0,89	1,36	1,07	54,6	0,49	65.5
	450		400	5,52		2.94		3,58			220,1

$$D \frac{400}{450} = \mathbf{0{,}89^{\circ}}.$$

Auch hier geben wir unseren zahlreichen typisch verlaufenen Versuchen nur ein einziges Versuchsprotokoll wieder und beschränken uns auf die genauere Mittheilung der atypisch verlaufenen Versuche.

Die Urinmenge war in den Glutonversuchen im Durchschnitt entschieden höher als bei den bisherigen Versuchen (500—1000 ccm). Die Valenzzahlen entsprachen im Allgemeinen der Diurese und waren infolgedessen häufig ziemlich hoch (600—800). Die Gefrierpunktsreaction verhielt sich ähnlich wie bei den Wasserversuchen, doch war der Abstieg meist nicht so intensiv. Das Gesammt-NaCl schwankte meist zwischen

4,0 und 8,0 g. Ueberschreitungen der genannten Werthe waren aber nicht selten. $\frac{\Delta}{NaCl}$ war meist unter 1,0 oder wenig über 1,0. Bei Oligurie fanden wir meist eine Herabsetzung der Valenzwerthe und des Kochsalzes, dabei stieg häufig Δ während des Versuches erheblich an und es blieben stärkere Schwankungen von Δ aus. Letztere waren bei den Fällen mit primär niedriger Einstellung von Δ und normalen Urinmengen zu beobachten. Hier stieg auch $\frac{\Delta}{NaCl}$ in der Regel nicht so stark an, wie bei den Fällen der ersten Art. Wie in früheren Versuchen war auch hier die Regel, dass V_1 relativ um so grösser wurde, je kleiner V war und umgekehrt. V_1 schwankte in der Regel zwischen 220 und 306. Die Kochsalzausfuhr war besonders niedrig bei Peschat, Wieck und Bremer.

Bezüglich der einzelnen Krankheiten ist zu bemerken, dass wir unter den Fällen mit normalem Ausfall ausser 2 Diabetikern auch 2 Fälle von chron. Nephritis (Brückner und Batke) und 1 Fall von Lebercirrhose (Kahrs) finden. Eine Verminderung der Urinmenge und von V fanden wir bei Bremer, Batke, F-y, Brosowski, Peschat (chron. Nephritiden) sowie bei Gross (Lebercirrhose), Wieck (Cysto-Pyelitis), Kühne (lymph. Leukämie) und bei Kubarski (Reconvalescenz von acutem Gelenkrheumatismus). NaCl war dabei bei Peschat und Wieck besonders niedrig. Von den hier genannten Fällen zeigten nur zwei (Wieck und Gross) einen Abstieg von Δ und dieser erfolgte bei beiden erst in der 4. bis 5. Stunde. Bei F-y stieg Δ sogar an. Nur bei Wieck, Gross und Kühn, welch' letztere im Ausfall den normalen Verhältnissen noch am nächsten kamen, war D unter — 1,0 °. Dabei waren die Werthe für V_1 nur bei Bremer erniedrigt. Hochgradig war die Verminderung der Urinmenge und von V nur bei Peschat, Wieck und Brosowski, in den anderen Fällen war vor allem V nicht so hochgradig erniedrigt. Bei Gerhards (perniciöse Anämie) trafen wir einen normalen Valenzwerth bei einer geringen Herabsetzung der Urinmenge. Das Umgekehrte sahen wir bei Koschorek und Rüdiger (chron. interstitielle Nephritis). Hohe Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ sahen wir nur bei Bremer, Peschat (chron. Nephritis) u. Wieck (Cysto-Pyelitis).

Stellen wir die mit den hier beschriebenen Versuchsanordnungen gewonnenen Ergebnisse einander vergleichend gegenüber, so zeigt sich, dass die Ergebnisse bei den Wasserversuchen am durchsichtigsten und für klinische Zwecke am brauchbarsten ausgefallen sind. Ist diese Methode auch nicht gerade ideal, so ist sie doch derartig, dass wir sie mit gutem Gewissen zur weiteren Benutzung empfehlen können. Insbesondere glauben wir sie auch zur Prüfung der diuretischen Wirksamkeit, speciell der Wirkungsart der verschiedenen Diuretica empfehlen



zu können. Die Vorzüge des Wasserversuches sind auch theoretisch einleuchtend. Wissen wir doch durch die Untersuchungen von Moritz, mit welchen eine Reihe eigener Beobachtungen voll übereinstimmen, dass 500 ccm Wasser den Magen schon in $^1/_2$ Stunde verlassen, während wir bei concentrirten Salzlösungen eine längere Verweildauer feststellen konnten. Störungen der Magenentleerung, welche das Versuchsergebniss beeinflussen können — cf. hierüber eigene frühere, mit Methylenblau angestellte, Untersuchungen — werden sich ceteris paribus bei den Wasserversuchen wohl kaum so stark bemerkbar machen, wie bei den Salzversuchen. Ferner verweilt das Kochsalz auch viel länger im Körper als das Wasser. Dass das Kochsalz eine grössere Reihe von Stunden braucht, bis es den Körper verlassen hat, zeigte sich schon darin, dass nach 5 Stunden nur ein mässiger Bruchtheil des eingeführten Salzes im Urine erschienen war, während erst nach 24 Stunden der grössere Theil eliminirt war. Aehnliches haben wir nicht nur in früheren Versuchen über die Ausscheidung von Natr. bicarb., sondern auch in neueren von uns ausgeführten Versuchen über die alimentäre Steigerung der Kochsalzausscheidung beobachtet. Dieselben ergaben in Uebereinstimmung mit neuerdings von Steyrer, sowie von Claude und Manté u. A. mitgetheilten Versuchen, dass bei Gesunden nach Zugabe von 10 g Kochsalz zur Nahrung meist 24 Stunden und mehr vergehen, bis alles im Versuche zugeführte Kochsalz wieder im Urin ausgeschieden ist. Bezüglich der Ausscheidung des in der Nahrung eingeführtem Eiweisses wissen wir aus speciellen Untersuchungen Oppenheims, dass in 9 Stunden nur 59 pCt. des eingeführten Eiweisses ausgeschieden werden. Auch hier vollzieht sich der Ausgleich, wie übrigens auch aus Stoffwechseluntersuchungen genugsam bekannt ist, nicht so rasch. Ferner ist die Gefrierpunktsreaction bei den Kochsalz- und Glutonversuchen nicht so deutlich und einheitlich ausgefallen, als bei den Wasserversuchen, wenngleich gesagt werden muss, dass in einigen Glutonversuchen, in welchen eine stark diuretische Wirkung des Glutons zu Tage trat, die Gefrierpunktsreaction besonders ausgeprägt war. Interessant ist bei der Gefrierpunktsreaction überhaupt, dass sie fast in dieselbe Zeit fällt und auch manche ähnliche Variationen zeigt, wie wir sie beim Erscheinen von Zucker im Urin im typischen Versuch auf alimentäre Glycosurie beobachten können. Für die Wahl des Wasserversuchs als eines Prüfungsmittels für die Nierenfunction in der von uns benutzten Form wurden wir aber vor allem durch die Erfahrung bestimmt, dass die Grundtendenz im Ablauf des Versuches weit mehr von der vorliegenden krankhaften Störung als von der Frage beeinflusst wurde, ob die benutzten 500 ccm Wasser 10 g Kochsalz bezw. 50 g Gluton enthielten oder nicht.

Wie bereits angedeutet ist, vermag der Wasserversuch unseren Einblick in die vorliegende Störung dann besonders zu fördern, wenn das Ergebniss des lege artis ausgeführten Versuchs eine allseitige vergleichende Betrachtung erfährt. Eine einfache Betrachtung von Δ führt auch bei



richtiger Benutzung der Versuchsanordnung nicht zum Ziel. Erst wenn Δ mit der Urinmenge multiplicirt wird, kann man ein Urtheil über die „Leistungsfähigkeit" der Nieren gewinnen. Die Kenntniss derselben erlaubt aber weder eine bestimmte anatomische Diagnose, noch setzt sie in den Stand, ein Urtheil über das dauernde Verhalten der Nierenthätigkeit zu geben. Denn es können trotz anatomischer schwerer Erkrankung normale Valenzwerte beobachtet werden, da der jeweils erhobene Befund immer nur den Ausdruck eines zeitlich begrenzten functionellen Verhaltens der Nieren (cf. die Fälle Batke, Brosowski, Kahrs etc.) darstellt. Trotzdem kann man aber mit der Kenntniss der beiden Werthe schon etwas anfangen.

Die „Reactionsfähigkeit" der Nieren (Eintritt oder Fehlen der Gefrierpunktsreaction) ist in hohem Grade — wenn auch nicht ausschliesslich — von der Grösse der Wasserproduction der Nieren abhängig. Bei Oligurie ist ein Ausbleiben der Gefrierpunktsreaction nicht auffallend, dagegen bei normalen oder übernormalen Urinmengen. Die Gründe für letzteres Verhalten, in welchem die Niere des Erwachsenen der Niere des Kindes ähnelt, scheinen in den einzelnen Fällen verschiedenartig zu sein. Jedenfalls zeigen die modernen Untersuchungen des osmotischen Druckes des Urines, wie richtig man daran gethan hat, wenn man auch bisher schon dem Factor der Polyurie und Oligurie in der Klinik ein gebührendes Interesse entgegengebracht hat.

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung der von uns bisher beigebrachten Materials fällt auf, dass eine stärkere, länger dauernde, Herabsetzung der „Leistungsfähigkeit" nur selten und dann vorwiegend bei gleichzeitigem Vorhandensein von Oedemen beobachtet wurde. In solchen Fällen fehlte dann meist auch eine genügende „Reactionsfähigkeit". Dazu war in den Fällen von herabgesetzter „Leistungsfähigkeit" häufig, aber nicht immer, auch eine hochgradige Oligochlorurie und ein pathologisch hoher Werth für $\frac{\Delta}{NaCl}$ zu beobachten, während die Ausfuhr der Achloide meist nicht gleich stark herabgesetzt war. Oligochlorurie mit ihren Folgen auf $\frac{\Delta}{NaCl}$ kam aber auch dann vor, wenn der Organismus nicht viel Chlor abgeben konnte, weil die Zufuhr ungenügend war (Inanition) oder die Abgabe auf anderen Wegen (Schwitzen, Diarrhoe) vergrössert war, oder NaCl im Körper irgendwo festgehalten wurde (Hydropsieen). Fall Söhnel (Diabetes gravis mit Diaceturie, Tab. VII) nahm in Bezug auf $\frac{\Delta}{NaCl}$ noch insofern eine eigenartige Stellung ein, als hier ein niedriger Werth für Gesammtkochsalz und ein wohl z. Th. durch den Gehalt an Zucker und Acetessigsäure etc. bedingter hoher Werth für V_1 vorlag. Wir dürfen also wohl haematogen (bezw. histiogen) und nephrogen bedingte Oligochlorurien unterscheiden, gerade so wie

wir haematogen und nephrogen bedingte Oligurien und Polyurien unterscheiden dürfen. Denn auch die Wasserabgabe vom Organismus wird nicht allein von der Niere, sondern auch von dem, von verschiedenartigen Momenten abhängigen, wechselnden, Wassergehalt des Organismus geregelt.

Bei unseren Untersuchungen zeigten länger dauernde Oligurien ohne anatomische Nierenerkrankungen, wenn nicht ein Hunger- bezw. Inanitionszustand vorausging und Oedeme fehlten, meist normale oder fast normale Valenzwerthe. Die Nieren arbeiteten in solchen Fällen atypisch, aber sie leisteten genügend. Dasselbe haben wir auch bei gewissen Formen der chronisch-interstitiellen Nephritis mehrmals beobachtet.

Betrachten wir nun die Polyurie bezüglich ihrer Bedeutung in den einzelnen Fällen, so macht es in manchen Fällen von chronischer Nephritis (interstitielle und gewisse Stadien der chronisch-parenchymatösen Form) sowie bei dem Falle von perniciöser Anaemie, bei welcher Krankheit ja Verfettungen der Nierenepithelien nicht selten sind (und auch Unregelmässigkeiten der Stickstoff-Ausscheidung vorkommen), den Eindruck, als wenn die Polyurie compensatorisch die Blutreinigung unterstützte. Denn man sieht in manchen Fällen die Oedeme entsprechend dem Verhalten der Valenzzahlen wechseln, was Interesse verdient, wenn man bedenkt, dass gerade die chronischen Nephritiden an sich eine besondere Neigung zeigen, an verschiedenen Tagen einen Urin von annähernd gleichem osmotischen Druck zu produciren. Zum speciellen Studium des Verhaltens von Valenzzahl und Oedemen haben wir einige Beobachtungen an den Patienten Bremer, Batke und Brettschneider angestellt, die Folgendes ergaben:

Tabelle XVIII.

Bremer. (Krankengeschichte vergl. S. 367.)

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	Δ / NaCl	Kochsalzäquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	$Δ_1$ °C.	V_1
25. Juni [1]	2525	0.51	1288	21,00	0,38	9.59	1.34	11.41	54,3	0.28	699.4
27. „	1625	0.59	959	15,64	0.38	6.17	1.55	9.57	60.5	0.36	580,2
28. „	2320	0.78	1810	29,53	0.66	15.31	1,18	14.22	48.1	0.38	870,6
30. „	2000	0.60	1200	19,40	0,44	8.80	1,36	10.60	54.6	0,33	655,2
1. Juli [2]	1250	0.62	775	12.64	0.48	6,00	1.30	6.64	52.5	0,33	406.9
2. „	1425	0.63	898	14.65	0.46	6,55	1.37	8,10	55,3	0.35	496.6
3. „	1050	0.60	630	10.28	0.46	4,83	1.30	5.45	53.0	0.32	333,9
4. „	2000	0.57	1140	18.60	0.62	12.40	0.92	6,20	33.3	0.19	379.6
5. „	1750	0.59	1033	16.85	0.52	9.10	1.13	7.75	46.0	0.27	475,2
6. „	1900	0.68	1292	21,01	0.52	9.88	1.31	11.13	53,0	0.36	684.7
8. „ [3]	2150	0,70	1505	24.55	0.50	10,75	1,40	13.80	56,2	0,39	845,8
10. „	1400	0.68	952	15,53	0,37	5.18	1,84	10,35	66,6	0.45	634,0

1) Patient hat, trotzdem er in der letzten Woche relativ grosse Urinmengen hatte, immer noch Schwellungen an den Unterschenkeln, am Scrotum und Präputium.

2) Die Schwellungen am Scrotum und Präputium sind verschwunden, dagegen ist noch eine Schwellung an den Beinen vorhanden.

3) Auch die Schwellung an den Beinen ist jetzt vollständig geschwunden.



Tabelle XIX.

Batke. (Vergl. Krankengeschichte S. 361 u. 362.)

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
5. Juni	1250	1,34	1675	27,30	0,78	9,75	1,72	17,55	64,3	0,86	1077,0
6. „	1600	1,28	2048	33,40	—	—	—	—	—	—	—
8. „	3000	0,80	2400	39,15	—	—	—	—	—	—	—
10. „ 1)	2800	0,81	2268	37,00	—	—	—	—	—	—	—
16. „ 2)	2400	0,70	1680	27,40	0,60	14,40	1,17	13,00	47,4	0,33	796,3
30. „	1800	1,19	2142	34,94	0,84	15,12	1,42	19,82	56,7	0,67	1214,5
1. Juli	2075	1,43	2967	48,40	1,04	21,58	1,37	26,82	55,4	0,79	1643,7
2. „	2100	1,32	2772	45,20	1,06	22,26	1,25	22,94	50,8	0,67	1408,2
3. „	1640	1,29	2116	34,50	0,92	15,08	1,40	19,42	56,3	0,73	1191,3
4. „	2490	1,13	2814	45,90	0,94	23,40	1,20	22,50	50,0	0,56	1407,0
8. „	2320	1,13	2622	42,77	0,86	19,95	1,31	22,82	53,4	0,60	1400,2
10. „	1430	1,02	1459	23,80	0,88	12,58	1,16	11,22	50,0	0,51	730,0

1) Gesicht ist abgeschwollen.

2) Pat. ist von jetzt ab dauernd ödemfrei, der Urin ist ziemlich klar und enthält jetzt zwischen 1 und 3 pM. Albumen.

Brettschneider, Krankengeschichte, vergl. S. 374 u. 375.

Tag	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-menge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
2. Tag	1200	0,66	792	12.92	0,16	1.92	*4.13*	11,00	85,1	0,56	674
4. „	2200	0.74	1628	26,56	0,18	3,96	*4,11*	22,60	85,1	0.63	1385.4
5. „	3680	0.55	2024	33.02	0.29	10.67	*1,90*	22,35	67.7	0,37	1370,2
6. „	3950	0.76	3002	48,97	0,37	14,60	*2,05*	34,37	70,2	0,53	2107,4
7. „	1260	?	—	—	0.36	4,53	—	—	—	—	—
8. „	2040	?	—	—	0,34	6,94	—	—	—	—	—
9. „	1820	0,73	1329	21,70	0,36	6,55	*2,03*	15,15	69.8	0,51	927,6
10. „	2210	0.73	1613	20.31	0.34	7.51	*2,15*	18,80	71,4	0.52	1151,7

Am 4. Tag waren die Oedeme etwas, aber nur unwesentlich, vermindert und erst am 5. und 6. Tag war ein erheblicher Rückgang der Oedeme zu constatiren, ebenso wurde die Dyspnoe sowie die Leberschwellung bedeutend geringer; indessen war am 10. Tage noch kein vollständiges Verschwinden der Oedeme erreicht.

Diese Tabellen und die an ihrem Fusse befindlichen Anmerkungen informiren genügend über die Beziehungen zwischen Oedemen und den Valenzwerthen, sowie den sonstigen unter osmotischen Gesichtspunkten interessirenden Werthen. Auch bei Peschat, der klinisch keine Albuminurie, bei der Autopsie aber eine chronische-parenchymatöse Nephritis zeigte, war 1 Tag ante mortem zur Zeit der zunehmenden Oedeme (sie hatten erst einige Tage vorher begonnen) die 24 stündige Urinmenge = 325 ccm, $\Delta = -2{,}02°$, V also 611. Da der NaCl-gehalt = 0,14 pCt. war, so war die Gesammtausscheidung von NaCl = 0,45 g, $\frac{\Delta}{NaCl} = 14{,}4$ und $V_1 = 583$. Es war also zur Zeit der zunehmenden Oedeme die Valenzausscheidung höchst ungenügend. Bei Bremer war die Ausscheidung der Valenzmengen erst genügend, als



die 24stündige Urinmenge die Höhe von 2000 ccm erreichte. Da ein Gesunder aber bei solchen Urinmengen eine grössere Valenzzahl als gerade die untere Grenze des Normalen zu erreichen pflegt, so verdeckte die vorhandene Polyurie hier nur eine thatsächlich vorhandene Insufficienz der Ausscheidung fester Molecüle; die Polyurie hatte also compensatorischen Zweck. Eine ähnliche Beobachtung lässt sich auch bei der Betrachtung von V in den Fällen Meseke, Gruber und bis zu einem gewissen Grade auch bei Batke III und bei Heisbrink machen. Die eben besprochene Erfahrung stimmt auch mit der alten klinischen Beobachtung überein, dass bei den Fällen von chronisch-parenchymatöser Nephritis die Hydropsien schwinden, sobald längere Zeit eine gute Urinabscheidung da ist. So zeigte z. B. Patient Batke, der mit Oligurie in die Klinik eingetreten war, nach über 8tägiger guter — d. h. erhöhter — Diurese ein Schwinden der Oedeme und des Ascites und zwar hatte er, wie sich aus dem Körpergewicht berechnen liess, 9—10 l Flüssigkeit verloren.

Die zweite Form von Polyurie, die vielleicht einen compensatorischen Zweck hat, ist die bei den Fällen von Pyelitis (Golke, Wieck) und Cystitis (Jonas) beobachtete. Bei diesen war die Menge der ausgeschwemmten Valenzen eine im Verhältniss zur Polyurie auffallend niedrige. Man muss hier unwillkürlich daran denken, dass die Abscheidung eines reichlichen und sehr dünnen Urins vielleicht den Zweck hat, zur Spülung der betreffenden Hohlorgane einen reichlichen und — zur Vermeidung von Reizungen der empfindlichen Schleimhäute — möglichst dünnen Urin zu liefern. Immerhin ist es aber auch möglich, dass die Nieren bei den betreffenden Processen in Mitleidenschaft gezogen waren, und dass sie als einziges Symptom der Mitbetheiligung einen Urinbefund darboten, wie er den vorhin besprochenen Formen von chronischer Nephritis mit Polyurie ähnelt. Schliesslich ist hier auch der interessanten Feststellungen von Steyrer und Pfaundler zu gedenken, die fanden, dass bei Compression eines Ureters der auf der betreffenden Seite producirte Harn eine grössere Menge und einen unverhältnissmässig geringeren osmotischen Druck zeigt, als auf der gesunden Seite.

Wie man aber auch über die Bedeutung der hier besprochenen Formen von Polyurie denken mag, soviel steht fest, dass der Factor der Polyurie als solcher auch bei der Deutung einiger bei einseitigen Nieren-Nierenbecken- und Uretererkrankungen erhobener, in Procenten ausgedrückter, Werthe für bestimmte Functionsäusserungen der Nieren einer Beachtung würdig sein dürfte.

Von sonstigen, Polyurie erzeugenden, Momenten scheint uns noch die Möglichkeit einer Erwägung werth, dass ein mit Wasser vorübergehend überladener Körper sich seines Ueberschusses in einigen Tagen oder Wochen entledigt. Solche Vorgängs glauben wir nicht nur mehrmals bei Chlorosen und anderen Formen von Anaemie wiederholt gesehen zu

haben, sondern auch bei Nephritikern, bei welchen wir nach einer längere Zeit stockenden Diurese einige Male plötzlich für eine Reihe von Tagen — geradezu krisenartig — eine Polyurie auftreten sahen, ohne dass die betreffenden Patienten vorher mehr getrunken hatten oder Oedeme gezeigt hätten. Ein Beispiel solch' eines Falles von „Plethora serosa“ ohne gröbere Oedeme stellte u. A. Fall Müller (Krankengeschichte S. 363) dar, der nach einer Periode längerer Oligurie nur mit leichter Gedunsenheit des Gesichts, aber in soporös uraemischem Zustand in die Klinik eingeliefert wurde und dort folgendes Verhalten seiner Ausscheidungen zeigte:

Tabelle XIX.

Zeit	Urinmenge	Δ	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-Kochsalz	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-kochsalz	Achloride	Δ_1	V_1	Albumen pM.
27. 9.	1000	0,76	760	12,4	0,22	2,2	3,45	10,2	82,3	0,63	625,5	4
28. 9.	1350	0,71	959	14,6	0,30	4,1	2.37	11,5	73,7	0,52	706,8	2
29. 9.	2100	0,71	1491	24,3	0,52	10,9	1,37	13,4	55,1	0,39	821,5	1
30. 9.	2180	0,70	1526	24,9	0,52	11,3	1,35	13,6	54,6	0,38	833,2	von jetzt ab dauernd 1—2 pM.
1. 10.	2200	0,62	1364	22,3	0,52	11,4	1,19	10,9	49,0	0,30	668,4	
2. 10.	2060	0,60	1236	20,2	0,54	11,1	1,11	9,1	45,1	0,28	557,4	
3. 10.	2370	0,69	1635	26,7	0,68	16,1	1,01	10,6	40,0	0,28	654,0	
4. 10.	2250	0,65	1463	23,9	0,70	15,7	0,93	8,2	34,3	0,22	501,8	
8. 10.	1475	0,71	1047	17,1	0,64	9,4	1,11	7,7	45,0	0,32	471,1	
9. 10.	1600	0,71	1136	18,5	0,56	9,0	1,27	9,5	51,4	0,36	583,9	
10. 10.	**1720**	**0,78**	**1342**	**21,9**	**0,77**	**13,2**	**1,01**	8,7	**40,0**	**0,31**	**536,8**	
11. 10.	**1350**	**0,84**	**1134**	**18,5**	**0,80**	**10,8**	**1,05**	7,7	**41,6**	**0,35**	**471,7**	
12. 10.	1860	0,68	1265	20,6	0,69	12,8	0,99	7,8	48,0	0,26	480,7	
13. 10.	630	0,79	498	8,1	0,71	4,5	1,11	3,6	44,4	0,35	221,1	
14. 10.	350	0,86	301	4,9	0,70	2,5	1,23	2,4	49,0	0,42	147,5	

Mit Eintritt der Polyurie klang der ursprünglich vorhanden gewesene soporös-uraemische Zustand ab.

Am 10. und 11. 10. wurden je 10 g NaCl per os verabreicht.

Am 13. 10. begann wieder der soporös-uraemische Zustand.

Die Ernährung war während der ganzen Zeit annähernd dieselbe (Milch, Eier, Brot, Butter ohne specielle Kochsalzzugabe).

Da wir uns über die Bedeutung der Polyurie als eines für die Zwecke der Blutreinigung compensatorischen Vorgangs bei den chronischen Nephritiden in unserer Monographie über die chronischen Nierenentzündungen etc. ausführlich ausgesprochen haben, so haben wir hier nur die Frage zu erörtern, ob die hier mitgetheilten Untersuchungen geeignet sind, unsere an anderen Stellen auf Grund von Blutuntersuchungen ausgesprochenen Anschauungen über den compensatorischen Zweck der Polyurie bei chronischen Nephritiden zu stützen.

Wir glauben diese Frage an der Hand unserer hier mitgetheilten Untersuchungen bejahen zu können, ebenso wie wir auch in dem Verhalten des Falles Peschat eine Stütze für die von uns vertretene Anschauung

finden, dass die Oedeme und der Ascites in compensatorischer Weise zur Verdünnung retinirter, unter normalen Verhältnissen zur Ausfuhr gelangender, Stoffe dienen. Denn es zeigte die Ascitesflüssigkeit des oedematösen Patienten, bei welchem post mortem eine parenchymatöse Nephritis nachgewiesen wurde, $1^1/_2$ Tage ante mortem, also zu einer Zeit, wo nachgewiesenermaassen V schon mehrere Tage lang ungenügend war, eine Gefrierpunktserniedrigung von $\delta = -0{,}57^0$. Wir erwähnen dies hier besonders, weil diese Fragen nicht bloss ein theoretisches, sondern auch mit Rücksicht auf die Frage einer durch Herzreize künstlich zu erzeugenden Polyurie auch ein practisch-therapeutisches Interesse besitzen.

Wie wir gesehen haben, war der Harnbefund bei den Fällen mit stärkeren Ergüssen (Peschat, Bremer, Batke I und Brettschneider) ein eigenartiger, insofern wir hier Oligurie mit einer abnorm geringen Ausscheidung von Valenzen und vor Allem mit einer abnorm geringen Kochsalzausscheidung und infolgedessen mit einem hohen Werth für $\frac{\Delta}{NaCl}$ einhergehen sahen. Aehnliches beobachteten wir auch bei den nicht oedematösen Fällen Nyerröd (Phthisis pulm. mit Fieber und Schweissen), Seidel (Perityphlitis mit Fieber), Stein (Pneumonie mit parenchymatöser Nephritis) und in dem bei Fall Wieck (Cysto-Pyelitis mit Fieber) angestellten Glutonversuch, ferner im Fall Schmidt (Phthisis pulm. progressa mit Fieber und Oligurie), bei welchem aber 2 Tage nach Ausführung unseres Versuches Oedeme (ohne Albuminurie) begannen. Diesen Fällen stehen andere gegenüber, bei welchen gleichfalls Oligurie und Herabsetzung der Kochsalzausscheidung, aber keine auffallend grosse Erhöhung des Quotienten $\frac{\Delta}{NaCl}$ trotz Vorhandenseins von Oedemen zu beobachten war. Es waren dies die Fälle Brosowski (chron. interstitielle Nephritis nach Scharlach), Kühn (lymphat. Leucaemie) und Friedrich (Carcinoma peritonei mit Oedemen). Ihnen gesellen sich noch die Fälle Kahrs I und Divok (Lebercirrhose) ohne Oedeme zu. Es fragt sich deshalb, inwieweit in den Fällen Peschat, Bremer und Batke I, sowie in den Fällen Nyerröd, Seydel und Wiek und Schmidt etwas Besonderes vorlag.

Da eine Discussion dieser Frage nicht möglich ist, ohne die kurze Erörterung einiger Thatsachen, die wir über die Beziehungen des Kochsalzes zur Harnabscheidung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen kennen gelernt haben, so wollen wir hier zunächst daran erinnern, dass eine Verminderung der Kochsalzausscheidung nicht immer durch nephrogene Momente bedingt sein muss. Wie wir bereits bemerkt haben, kann der Organismus aus verschiedenen Gründen einen Grund dazu haben, möglichst wenig Kochsalz nach aussen abzugeben. Es liegt beispielsweise die Möglichkeit vor, dass die zur Bildung der Oedeme noth-



wendige Kochsalzmenge in unseren beiden Fällen durch extrarenal wirksame Kräfte der Elimination nach aussen entzogen wurde. Man kann ferner daran denken, dass die Oligurie an der Verminderung der Chlorausscheidung schuld ist. Dieser Gedanke hat aber ebenso wie der vorhin ausgesprochene mit der Thatsache zu rechnen, dass bei Fällen anderer Art Oedeme und Oligurie auch ohne eine so hochgradige, in besonderem Maasse das Kochsalz betreffende, Verminderung der Ausscheidung einhergehen. Wir müssen deshalb noch weitere Momente in den Kreis der Erwägung ziehen. Unter diesen verdient insbesondere die Frage Beachtung, ob nicht auch Veränderungen am Epithelialapparat der Nieren die Eliminationskraft der Nieren für Kochsalz beschränken können, und zwar vor Allem deshalb, weil im Fall Peschat die Glomeruli kaum afficirt waren.

Wenn auch die Literatur über diese Frage bis jetzt keine eindeutige Auskunft giebt, so enthält sie immerhin einige Angaben, welche dazu dienen können, die Beantwortung der gestellten Frage in bejahendem Sinne möglich erscheinen zu lassen. So fanden Albarran und Bernard bei chirurgischen Nierenkranken in dem Secret der kranken Niere die Chloride spärlicher, als in demjenigen der gesunden Niere. Das Gleiche ist auch in einem Versuche von Casper und Richter, sowie in einigen von Kövesi und v. Illyes zu beobachten. Wenn man

Tabelle XX.

Autor	Vers.-No.	Diagnose	Seite	Menge	Δ	NaCl pCt.	N pCt.	$\frac{\Delta}{NaCl}$	$\frac{N}{NaCl}$	$\frac{\Delta}{N}$	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent (a)	Gesammt-Kochsalz	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride	V_1
Casper u.	18	Lithiasis	R.	30	0,71	0,95	0,343	0,74	0,36	2,07	21	0,34	0,29	0,05	14,7	3,1
Richter		ren. dextra	L.	20	1,55	1,72	0,539	0,90	0,31	2,90	31	0,51	0,34	0,17	33,3	10,3
v. Illyés u.	4	Pyelonephr.	R.	10	0,47	0,44	0,70	1,07	1,59	0,67	5	0,08	0,04	0,04	50	2,5
Kövesi		lat. dextri	L.	188	1,56	0,97	0,65	1,61	0,67	2,40	293	4,78	1,82	2,96	61,9	181,3
do.	7	Pyonephr.	R.	150	1,63	1,22	0,96	1,34	0,85	1,70	245	4,0	1,83	2,17	54,3	133,0
		lat. sin.	L.	40	0,49	0,20	0,80	2,45	4,00	0,61	20	0,32	0,08	0,24	75,0	15,0
do.	8	Pyelonephr.	R.	176	1,16	0,83	0,75	1,40	0,90	1,55	204	3,31	1,46	1,85	56,0	114,2
		calculosa lat. sin.	L.	80	0,79	0,65	0,54	1,22	0,83	1,46	63	1,03	0,52	0,51	49,5	31,2

beispielsweise die Versuche IV, VII und VIII (einseitige Pyonephrosen) der letzteren Autoren genauer betrachtet, so findet man bei gleichem Verhalten der haematogen wirksamen Momente innerhalb eines bestimmten Zeitraums nicht nur auf der erkrankten Seite Oligurie und Fehlen einer deutlichen Gefrierpunktsreaction, sondern auch eine recht erhebliche Herabsetzung des osmotischen Drucks, die in besonders starker Weise auf eine Verminderung der auf das NaCl entfallenden osmotisch wirksamen Molecüle zurückgeführt werden muss, weil die stickstoff-



haltigen, osmotisch wirksamen, Molecüle im Vergleich zum Kochsalz meist eine weit geringere procentuale Verminderung gegenüber der gesunden Seite erkennen liessen — also ein ähnliches Verhältniss zeigten, wie wir es für die Achloride in den Fällen Peschat, Bremer, Batke I, Stein uud Brettschneider beobachten konnten. Bei der Untersuchung doppelseitiger Nierenerkrankungen fand jüngst auch Marischler, dass die parenchymatös erkrankten Nieren im Allgemeinen zu einer Chlorretention neigen, wenn sie auch imstande sind, Chlor ziemlich gut und selbst in hoher Concentration auszuscheiden. Wir selbst haben die Frage der Kochsalzretention als Folge renaler Insufficienz, die wir bereits in unserer Monographie über die chronischen Nierenentzündungen etc. als möglich bezeichnet hatten, inzwischen ausser an dem Falle Müller (cf. S. 397) noch an einem Falle von chronisch-interstitieller Nephritis während der Zeit vorhandener Compensation nach einem auch von Marischler, Steyrer, Claude und Manté sowie Achard und Löper benutzten Versuchsschema studirt und dabei Folgendes beobachtet.

Tabelle XXI.

Reinhardt. Chron. interstitielle Nephritis. Herzhypertrophie (heller klarer Urin. 1/2 pM. Alb.).

Datum	Urinmenge ccm	Δ °C.	Valenzzahl	Kochsalz-äquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{NaCl}$	Kochsalz-äquivalent (a) — Gesammt-Kochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1 °C.	V_1
15. 9.	2940	0,66	1940	31,65	0,48	14,11	1,38	17,54	55,4	0,37	1074,8
16. 9.	2480	0,72	1786	29,14	0,64	15,87	1,13	13,27	45,5	0,33	812,6
17. 9.	2400	0,72	1728	28,20	0,76	18,24	0,95	9,96	35,3	0,25	610,0
18. 9.	**2310**	**0,55**	**1271**	**20,73**	**0,60**	**13,86**	**0,92**	**6,87**	**33,1**	**0,18**	**420,7**

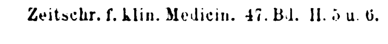
Am 17. 9. wurden 10 g Kochsalz zur bisherigen gleichförmigen Diät zugefügt.

Die Zulage von 10 g Kochsalz zu der sonst unveränderten Diät hatte also in diesem Falle ebenso wie in dem Falle Müller eine erheblich geringere Steigerung der Kochsalzausscheidung im Urin zur Folge, als beim Gesunden. Ausser Marischler haben Steyrer, Claude und Manté sowie Achard und Löper ganz Aehnliches feststellen können. So fand Steyrer bei mehreren Fällen von subacuter oder chronischer parenchymatöser Nephritis, sowie bei einigen Fällen von incompensirten Herzfehlern beim Versuche der alimentären Kochsalzsteigerung im Urine ein erhebliches Zurückbleiben gegen die Norm und Claude und Manté beobachteten ein Gleiches bei Nephritiden „in sehr vorgeschrittenem Stadium" — und zwar sowohl bei parenchymatösen wie bei sclerosirenden Formen —, während sie in anderen — wie sie glauben, prognostisch günstigeren — Fällen von Nephritis nur geringfügige oder gar keine Störungen der Kochsalzelimination nachweisen konnten. Achard



und Löper sahen von 10 g Kochsalz in den auf die Zufuhr folgenden 24 Stunden bei einer ganzen Reihe acuter und subacuter Nephritiden meist weniger als $^1/_3$ der zugelegten Kochsalzdosis in den Urin übergehen, während bei interstitiellen Nephritiden das Verhalten ein verschiedenes war und — was auch von Steyrer beobachtet wurde — namentlich bei Urämie eine grosse Tendenz zur Kochsalzretention zu bemerken war. Weiterhin hat Nagelschmidt bei seinen unter unserer Leitung vorgenommenen Versuchen bei Kaninchen nach Zufuhr grosser Kochsalzdosen einen höheren Kochsalzgehalt feststellen können, wenn die Kaninchen nephritisch gemacht waren, als wenn sie gesunde Nieren hatten. Wir führen das Letztere aus dem Grunde hier an, weil das Kaninchen Veränderungen seiner Blutmischung nicht so prompt und sicher corrigiren kann, als der Mensch, und aus diesem Grunde wohl für die hier vorliegende Frage wenigstens orientirende Versuchsergebnisse zeigt. Hält man aber Kochsalzretentionen als Folge von parenchymatösen Nephritiden für möglich, so muss man auch die Möglichkeit von Wasserretentionen als Folge von Kochsalzretentionen zugeben. Für die Frage der Kochsalzretention bei Nephritikern erscheint weiterhin auch die Beobachtung nicht unwichtig, dass die beim Gesunden festgestellte Zunahme der durchschnittlichen osmotischen Concentration des Urins (Quotient aus Valenzen durch Urinmenge) im Kochsalzversuch gegenüber dem Wasserversuch bei den Nephritikern Peschat, Batke, Müller, Bremer, Rüdiger und Koschorek — sowie bei den Fällen Kahrs (Lebercirrhose), Wilke (chron. Alcoholismus) und Kühn (Lymphome der Nieren bei Leucaemie) — ausblieb und dass die Mehrzahl dieser Fälle auch keinen Anstieg der Valenzwerthe gegenüber dem Wasserversuch zeigte. Wir führen die letzteren Beobachtungen, die mit den von uns und Nagelschmidt früher gemachten Erfahrungen übereinstimmen, hier an, weil sie zeigen, dass die Kochsalzzufuhr bei gewissen Nephritikern nicht so prompt ihren Einfluss am Urin bemerkbar macht, als bei Gesunden, also wohl Schwierigkeiten bei der Ausscheidung begegnet. Bezüglich der Kochsalzausfuhr bei Nephritikern sagt auch v. Koranyi, dass $\frac{\Delta}{NaCl}$ bei der Bildung von hydropischen Ergüssen zunehme und bei Entleerung derselben abnehme, um bei wiedererlangtem Gleichgewicht in der Flüssigkeits-Einnahme und Ausgabe wieder stationär zu bleiben, und Marischler macht die Angabe, dass die Zugabe von 6 g Kochsalz bei parenchymatösen Nephritiden meist eine Steigerung der Wasserretention, bei Schrumpfniere aber meist eine Steigerung der Wasserabgabe erzeugt habe.

Auf Grund der hier mitgetheilten Thatsachen und Erwägungen dürfen wir für die Erklärung der Entstehung der Oligochlorurie in unseren Fällen Peschat, Bremer, Batke I, Stein und Brettschneider mit renalen — wohl am Epithelialapparat wirksamen — Momenten rechnen, wenn wir auch nach Maassgabe der Erfahrungen, die wir bei chronisch Fiebernden





(Nyerröd, Seidel, Schmidt) und bei den Fällen Radtke (Icterus catarrhalis) und Wieck (Cysto-Pyelitis) gemacht haben, davon Abstand nehmen, eine solche Behauptung mit absoluter Sicherheit aufzustellen bezw. die anatomischen Veränderungen als alleinige Ursache der mangelhaften Kochsalzausscheidung anzuschuldigen. Man könnte allerdings gerade auf Grund der Erfahrungen, die man über das Vorkommen „analbuminurischer" Nephritiden bei länger dauernden fieberhaften Processen und bei Cholaemie machen kann — wir selbst verfügen über eine ganze Reihe solcher Obductionserfahrungen —, auch an die Möglichkeit denken, dass in den zuletzt genannten Fällen latente Nephritiden vorlagen, indessen ist das vorerst nur eine Hypothese. Deshalb können wir vorerst auch den Gedanken nicht ganz von der Hand weisen, dass die Ursache der mangelhaften Kochsalzausscheidung vielleicht auch zu einem grösseren oder geringeren Theile in extrarenalen Momenten zu suchen ist. Hierbei ist speciell zu erwägen, dass die oben genannten Patienten in den letzten 1—2 Wochen entweder nur wenig Nahrung oder eine relativ kochsalzarme Nahrung (Milch-, Ei-, Bouillon-Diät) zu sich genommen hatten, obgleich wir hier erwähnen müssen, dass ein ganz gleichartig ernährter Fall von Ulcus ventriculi beim gleichen Versuch durchaus normale Werthe zeigte. Die Patienten Nyerröd und Schmidt hatten ferner noch eine ausgiebige Schweissproduction, von der wir, wie an anderer Stelle gezeigt werden soll, nachweisen konnten, dass sie an sich den Werth des Quotienten $\frac{\Delta}{NaCl}$ unter Umständen mehr als zu verdoppeln vermag.

Ausser den hier bereits genannten Momenten kann aber auch — worauf v. Koranyi besonders hinwies — eine Verlangsamung der Strömung in den Nierengefässen eine Erhöhung des Werthes für $\frac{\Delta}{NaCl}$ erzeugen. Wenn dies u. E. auch nur eine der Ursachen für eine Steigerung des Werthes für $\frac{\Delta}{NaCl}$ ist, so wollen wir es uns doch nicht versagen, hier eine besonders instructive Beobachtung anzuführen, die wir an einem typischen Falle von paroxysmaler Tachycardie während des Anfalls — Blutdruck mit dem Gärtner'schen Tonometer = 45 mm Hg und nach Ablauf des Anfalls: Blutdruck mit Gärtner'schen Tonometer = 75 mm Hg[1]) — zu machen Gelegenheit hatten.

Müller, 38 Jahre alt, Ziegeleiarbeiter, war bis 1887 stets gesund. Damals hatte er einen einstündigen Anfall von Herzklopfen, Brustbeklemmung, Kurzathmigkeit und Ohnmachtsanwandlung. Solche Anfälle haben sich seither — bald mit kürzerer, bald

1) Anmerkung: Bei diesen Werthen ist zu bemerken, dass wir die Anämisirung des Fingers nicht mit der Gärtner'schen Vorrichtung, sondern mit dem Gummiring einer Selterflasche vorgenommen haben, der hierfür sehr geeignet ist, aber zu etwas geringeren Werthen führt, als die Gärtner'sche Vorrichtung.

mit längerer Dauer — wiederholt. Am 8. August d. J. trat wieder ein solcher Anfall mit fliegendem Puls, mit Herzklopfen, Beklemmung, Schmerzen in der Herzgegend und allgemeiner Hinfälligkeit, sowie mit Schwindel und Kältegefühl auf. Der Anfall hielt diesmal sehr lange an und Pat. war hochgradig appetitlos. Am 16. August suchte Pat. wegen des Anfalls die Königl. Charité auf.

Der objective Befund ergab einen sehr matten, elend aussehenden Patienten mit grosser Blässe und leicht cyanotisch-icterischer Färbung der Haut und objectiv nachweisbarer Dyspnoe (54 Athemzüge). Bei der Untersuchung der Lunge ergab sich das Bestehen einer leichten Bronchitis und bei der Untersuchung des Circulationsapparates der typische Befund einer paroxysmalen Tachycardie. Puls 180, enorm klein, kaum fühlbar. Am Herzen deutliche Embryocardie. Bei Röntgenuntersuchung leichte Dilatation des Herzens. Blutdruck nach Gärtner = 45 mm Hg. Am Abdomen zeigte sich die Leber bis 4 fingerbreit unter den Rippenbogen reichend. Die Därme waren meteoristisch aufgetrieben. Die Milz war nicht palpabel. Der Urin war hochgestellt, an Menge spärlich, frei von Albumen. — Das Bild des Anfalls besteht am 17. und 18. Vorm. unverändert. Am 18. August 11 Uhr 20 Min. Vorm. giebt Pat. an, dass soeben — er war 10 Min. vorher noch genau untersucht worden — der Anfall aufgehört habe. Der objective Befund ist völlig verändert. Der Puls ist deutlich fühlbar und von mittlerer Füllung. Die Herztöne sind nicht mehr so leise, sondern deutlich. Die Embryocardie hat aufgehört. Pat. zeigt keine Dyspnoe. Sein Gesichtsausdruck ist freier. Am 19. August zeigt Pat. 84 Pulse. Die Blässe ist gewichen. Der untere Leberrand befindet sich am Rippenbogen. In den folgenden Tagen fortschreitende Erholung. Normaler Befund am Circulationsapparat. Die Urinmenge steigt auf über 2000 ccm. Die Farbe des Urins wird heller.

Von Anfang an hatte Patient täglich $^1/_2$ Liter Kaffee, $1^1/_2$ Liter Milch, 1 Teller Suppe, 2 Eier und $^1/_8$ Sherry zu sich genommen.

Die bei diesem Patienten während des Anfalles und nach demselben vorgenommenen Versuche ergaben Folgendes:

Tabelle XXII.

A. Während des Anfalles.

1. Wasserversuch am 17. August.

Zeit	Menge und spec. Gewicht	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	NaCl pCt.
5 h Vorm.	260 1022	1,48	385	6,31	Spur (nicht über 0,01 pCt.)
8 h Vorm.	55 1019	0,94	52	0,85	Spur
10 h Vorm.	240 1017	0,86	206	3,38	Spur
5 h Vorm. (18. August)	172 1017	0,93	170	2,79	Spur

Urinmenge während des Versuches = 295 ccm; während 24 h = 467 ccm
Valenzmenge „ „ „ = 258 „ ; „ 24 h = 428
Kochsalzäquivalent „ „ = 4,23 „ ; „ 24 h = 7,02
Durchschnittswerth für Δ „ = 0,88° ; „ 24 h = 0,92°.



2. Wasserversuch am 18. August.

Zeit	Menge und spec. Gewicht	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	NaCl pCt.
7 h	$\frac{220}{1017}$	1,11	244	4,00	Spur
9 h	$\frac{160}{1017}$	1,24	198	3,24	Spur
11 h	$\frac{150}{1015}$	1,27	100	3.11	Spur
	530		632	10,35	

$$D\ \frac{632}{530} = \mathbf{1{,}16^0}.$$

B. Nach dem Anfall.

1. Wasserversuch am 20. August.

Zeit	Urinmenge	Δ °C.	Valenzwerth	Kochsalz-äquivalent(a)	NaCl pCt.	Gesammt-NaCl.	Δ / NaCl	Kochsalz-äquivalent(a) — Gesammt-Kochsalz	Achloride pCt.	Δ °C.	V_1
	205	1,63	334	5,47	0,50	1,03	3,26	4,44	81	1,32	270
7½ h	90	1,70	153	2,51	0,54	0,49	3,22	2.02	80	1,36	123
8½ h	70	1,61	113	1,85	0,52	0,36	3,09	1,49	80	1,29	90
9¾ h	50	1,52	76	1,24	0.48	0,24	3,17	1.00	81	1,23	62
11 h	20	1,19	24	0,39	0.40	0.20	3,00	0,19	49	0,58	12
	230		366	5,99		1,29		4.70			287

$$D\ \frac{366}{250} = \mathbf{1{,}59^0}.$$

2. Wasserversuch am 22. August.

5 h	375	1.08	75	—	—	—	—	—	—	—	—
6 h	55	1.37	75	1.23	1.16	0,64	1.19	0.59	48	1,10	36
7 h	75	0.96	72	1,18	0,72	0,53	1.33	0,65	55	0.53	40
8 h	300	0.34	102	1,67	0.23	0,69	1,47	0,98	53	0,18	54
9 h	165	0.57	94	1.54	0,46	0,76	1.24	0,78	56	0.32	53
10 h	110	0.77	85	1.39	0.62	0,68	1.24	0.71	51	0.39	33
11 h	60	1,19	71	1.17	1,02	0,67	1,16	0,50	43	0,60	43
	710		424	6,95		3,33					83

$$D\ \frac{424}{710} = \mathbf{0{,}59^0}.$$

Aus dieser Tabelle ergiebt sich, dass Patient am zweitletzten Anfallstage eine niedrige Urin- und Valenzmenge ausschied, während die betreffenden Werthe am letzten Tage — direct vor dem Schluss des Anfalles — nicht erniedrigt waren. An beiden Tagen kam es aber nur zur Ausscheidung ganz minimaler Kochsalzmengen. D betrug am zweitletzten Tage $-0{,}88^0$ und am letzten Tage $= -1{,}16^0$

und V war am zweitletztem Tage trotz Oligurie normal und am letzten Tage sogar auffallend hoch.

An den Tagen nach dem Anfall waren zunächst noch Unregelmässigkeiten in der Urinabscheidung zu constatiren, insofern am ersten Tage, der in der Tabelle nicht aufgenommen ist, während des Versuchs nur zweimal Urin gelassen werden konnte (um 7 Uhr und um $10^1/_2$ Uhr), dessen Gefrierpunktserniedrigung um $-1,0^0$ lag und dessen NaCl-Gehalt um 0,1 bis 0,2 pCt. betrug (die genauen Notizen sind leider verloren gegangen). Am 2. Tage lag Oligurie, Fehlen einer deutlichen Reaction — mindestens Verspätung des Eintritts derselben —, aber ein relativ normaler Werth für die Valenzen vor, dagegen war der Werth für Kochsalz noch abnorm niedrig und demgemäss derjenige für $\frac{\Delta}{NaCl}$ abnorm hoch. V_1 war normal. Am 3. Tage nach dem Anfall waren alle Werthe normal.

In diesem Falle war während des Anfalles im Versuch I neben Oligurie und im Versuch II auch ohne eine solche eine minimale Kochsalzausscheidung vorhanden, während dieselbe anstieg, als nach Schluss des Anfalles wieder die Diurese in Gang gekommen war. Wenn wir das eigenartige Verhalten von $\frac{\Delta}{NaCl}$ während des Anfalls und nach demselben mit dem Verhalten der Circulation in Zusamenhang bringen, so müssen wir allerdings sagen, dass sich der betreffende Patient auch 6—8 Tage lang nur mangelhaft ernährt hatte. Da wir aber dafür sorgten, dass der Patient in den ersten 3—4 Tagen nach dem Anfalle genau dieselbe Ernährung (Milch, Eier, Bouillon) erhielt, wie während des Anfalls und insbesondere auf die Zufuhr von Salz verzichtete, so dürfte das Verhalten der Zufuhr an der Aenderung der Ausfuhr wohl kaum den entscheidenden Antheil gehabt haben, namentlich wenn man bedenkt, dass bei Vorhandensein einer Kochsalzarmuth der Gewebe eine Steigerung der Kochsalzzufuhr sich in der Regel erst nach längerer Zeit in der Kochsalzausfuhr des Urins deutlich bemerkbar zu machen pflegt.

Der eben erwähnte Fall besitzt noch ein specielles Interesse für die Frage der Beurtheilung des Zusammenhanges zwischen Wasser- und Kochsalzausfuhr, insofern als er (im Versuch am 18. August) zeigte, dass trotz normaler Wasserabgabe eine hochgradige Verminderung der Kochsalzausscheidung vorkommen kann. Da wir dieselbe Beobachtung auch bei den Fällen Stein (acute parenchymatöse Nephritis bei Pneumonie vergl. S. 371) und in Versuch III bei Brettschneider (chron. parenchymatöse Nephritis mit acutem Schub vergl. S. 375) zu machen Gelegenheit hatten, und da wir ferner bei parenchymatöser Nephritis den Beginn der Wasserfluth schon vor der Steigerung der Kochsalzausscheidung eintreten sahen, so schliessen wir hieraus, dass unter bestimmten Umständen die Kochsalzausfuhr weit erheblicher gestört sein kann, als die Wasserabgabe. Die Eigenart der Fälle, bei welchen wir die hier besprochenen Erscheinungen haben feststellen können



— wir haben Aehnliches inzwischen auch noch bei einem Fall von Anämie gravissima beobachtet — macht das Vorhandensein von Ernährungsstörungen am Epithelialapparat der Nieren[1]) als Ursache einer Verminderung der Kochsalzausscheidung in hohem Grade wahrscheinlich. Wir halten sie jedoch, wie bereits bemerkt ist, keineswegs für die einzige Ursache derselben.

Stehen wir aber auf den Standpunkt, dass eine Veränderung von $\frac{\Delta}{NaCl}$ durch eine Reihe von Ursachen zu Stande kommen kann, so ist es nicht so leicht zu sagen, welches specielle Moment bezw. welche speciellen Momente im einzelnen Falle die Veränderung von $\frac{\Delta}{NaCl}$ erzeugt haben. Auf diesem Gebiete muss deshalb noch weitere Arbeit einsetzen, insbesondere muss der Salzstoffwechsel noch genauer erforscht werden, ehe hier das letzte Wort gesprochen werden kann. Bis wir soweit sind, begnügen wir uns aber am besten mit der Feststellung der Thatsache, dass es Oligurieen mit hochgradiger Oligochlorurie und Oligurieen ohne eine solche giebt und registriren die Krankheitszustände, bei welchen die betreffenden Befunde vorkommen. Wir behalten uns vor, nach weiterer Erledigung derartiger Studien auf diese äusserst complicirten Fragen nochmals zurückzukommen, ebenso wie wir den Einfluss von Lebererkrankungen noch genauer besprechen werden, die in einer Reihe von Fällen — aber nicht stets — Unregelmässigkeiten im Ablauf des Versuches, insbesondere Verspätung des Eintrits der „Reaction", erzeugt haben. Ueberhaupt möchten wir diese Mittheilungen nur als Vorarbeiten angesehen wissen, auf Grund deren Detailfragen noch an einem grossen Materiale studiert werden müssen. Sie stellen gewissermaassen das Gerippe dar für einen noch auszuführenden Bau, nach dessen Vollendung es erst möglich sein wird, einerseits die wirkliche Tragweite der hier benutzten Versuchsanordnung für die Erweiterung unserer praktischen und theoretischen Kenntnisse auf dem Gebiete der Nierenpathologie zu überschauen, andererseits die Sätze als nach allen Seiten richtig anzuerkennen, die an der Hand unserer bisherigen Ergebnisse zwar als naheliegend, aber mit Rücksicht auf das zum Beweise ihrer Richtigkeit nothwendige grosse Material noch nicht als über jeden Einwand erhaben zu bezeichnen sind. Da es ferner bei der grossen Zahl von zum Theil neuen Gesichtspunkten, welche diese Untersuchungen ergeben haben, für einen Einzelnen unmöglich ist, am eigenen Material alle Fragen gründlich durchzustudiren, so ist auch zunächst der Hauptzweck dieser Mittheilung darin gelegen, zu weiteren Versuchen mit gleicher Versuchsanordnung anzuregen. Diese sollen mit dazu beitragen, den Untergrund

1) Anmerkung: Wie wir schon an anderer Stelle (Therapie der Gegenwart) andeuteten, erscheint es deshalb bei parenchymatösen Nephritiden geboten, auch über die Kochsalzzufuhr in der Nahrung ein wachsames Auge zu halten.



zu liefern, welcher auf der einen Seite eine Discussion und eine event. Correctur der hier vertretenen Anschauungen, auf der anderen Seite eine Kritik der zur Zeit in der Literatur vorhandenen Angaben über die osmotische Arbeit der Nieren gestattet. Denn dass eine solche Kritik noch dringend nothwendig ist, wird wohl Jedermann empfinden, der sich mit einem genaueren Studium dieser Fragen befasst hat.

Literatur.

1. v. Koranyi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34 u. 35 u. a. a. O. — 2. Lindemann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. — 3. M. Senator, Deutsche med. Wochenschr. 1900. — 4. Waldvogel, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 46. — 5. Claude et Balthazard, La cryoscopie des urines. Paris 1901. — 6. H. Köppe, Berl. klin. Wochenschr. 1901. — 7. Kövesi und Róth-Schulz, Berl. klin. Wochenschr. 1900. — 8. Kövesi und v. Illyés, Berl. klin. Wochenschr. 1902. — 9. Casper und Richter, Functionelle Nierendiagnostik. Berlin 1901. — 10. Nagelschmidt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. — 11. Zikel, Lehrbuch der klin. Osmologie. Berlin 1902. — 12. Sommerfeld und Röder, Berl. klin. Wochenschr. 1902. — 13. Marischler, Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 7. — 14. H. Oppenheim, Pflüger's Arch. Bd. 23. — 15. A. Steyrer, Hofmeisters Beiträge. Bd. II. Heft 7—9 und Verhandlungen des XX. medicin. Congresses zu Wiesbaden. 1902. — 16. M. Pfaundler, Hofmeister's Beiträge l. c. — 17. Claude et Manté, Bulletins et Mémoires de la société médicale des hopitaux de Paris 1902. — 18. Achard et Loeper, ibid. — 19. H. Strauss, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 30. — 20. H. Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. — 21. H. Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrem Einfluss auf die Blutflüssigkeit etc. Berlin 1902. — 22. H. Strauss, Therapie der Gegenwart. 1902. No. 10.



XV.

Aus der Königlichen Universitäts-Poliklinik für Lungenleidende zu Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. M. Wolff.)

Die intracelluläre Glykogenreaction der Leukocyten.

I. Theil: Bedeutung und Genese.

Von

Dr. **Siegfried Kaminer,**

I. Assistenzarzt der Poliklinik.

Um über das Vorkommen und die Verbreitung des Glykogens in den Organen und den Geweben Diabetischer Aufschluss zu gewinnen, hat Ehrlich schon im Jahre 1883 eingehende histologische Untersuchungen angestellt; er hat dabei eine glykogene Metamorphose des Isthmus der Henle'schen Schleifen nachweisen können, konnte dagegen in der Leber keine nennenswerthen Mengen von Glykogen finden, ebensowenig in den Lymphdrüsen, in der Milz und im rothen Knochenmark. Im Gegensatz dazu gelang es ihm, bei pneumonischen Infiltraten zahlreiche, intensiv gefärbte, grössere und kleine Glykogenkugeln zwischen den Zellen des Infiltrats nachzuweisen, und der Gedankengang, dass in diesem Falle das Glykogen offenbar den weissen Blutkörperchen entstammte, veranlasste ihn, auch das Blut mikroskopisch auf einen eventuellen Glykogengehalt zu untersuchen. Er kam zu dem Resultate, dass, wenn man dünne, trockene Blutschichten mit Jod behandelt, sich die weissen Blutkörperchen in normalen Fällen gegen das Reagens indifferent verhalten; nur ab und zu sehe man bei pathologischen Zuständen in mononucleären und polynucleären Leukocyten einen leicht bräunlichen Farbenton auftreten, der auf einen geringen Glykogengehalt hindeute; und bei ganz vereinzelten Fällen — und auch hier nur in seltenen Exemplaren — könne man eine deutliche Glykogenfärbung constatiren, die sich dann gewöhnlich über den ganzen Zellleib ausdehne. Häufiger dagegen fand er im Blute freies Glykogen, d. h. bald rundliche, bald oblonge intensiv gefärbte Glykogentröpfchen, besonders in den Fällen, wo Riess'sche Zerfallskörperchen in grösserer Menge vorhanden waren. Ehrlich macht hier also zum ersten

Male auf zwei verschiedene Reactionen aufmerksam, die intracelluläre Glykogenreaction der Leukocyten und die extracelluläre Reaction auf freies Glykogen, von denen man schon nach dieser ersten Mittheilung wohl anzunehmen berechtigt ist, dass sie in ihrer Werthigkeit besonders stark differiren.

Methodik der Färbung.

Das von Ehrlich zuerst angegebene Verfahren besteht darin, dass man das zu untersuchende Blut zwischen zwei Deckgläser feinstens vertheilt; dann lässt man die Präparate lufttrocken werden und bringt sie in einem Tropfen geklärter Jodgummilösung unter das Mikroskop. Die Zusammensetzung der Jodgummilösung ist folgende:

Jod. pur. 1,0
Kal. jodat. 3,0
Aq. dest. aa 100,0
Gummi arab. bis zur Syrup-Consistenz.

Später hat Ehrlich folgende, ihm besser dünkende Methode angegeben:

Die Präparate werden in ein geschlossenes, Jodkrystalle enthaltendes Gefäss gelegt, in dem sie binnen einiger Minuten eine dunkelbraune Farbe annehmen, und werden dann mit Hülfe einer gesättigten Lävuloselösung, die bekanntlich einen sehr hohen Brechungsindex besitzt, eingebettet. Zur Conservirung der Blutpräparate ist die Umrahmung mit Deckglaskitt nothwendig.

Bei der Anwendung beider Methoden erleiden die rothen Blutkörperchen keine morphologischen Veränderungen. Die weissen Blutkörperchen bleiben entweder völlig ungefärbt oder sie nehmen in seltenen Fällen einen schwach ins Röthliche spielenden Farbenton an. Dagegen werden alle glykogenhaltigen Theile, „sei es, dass das Glykogen sich intra- oder extracellulär“ vorfindet, durch eine schöne, mahagonibraune Farbe scharf charakterisirt.

Zu diesen ursprünglichen Untersuchungsmethoden haben einige spätere Autoren Modificationen geschaffen. Zuerst Livierato, der einen Tropfen Jodgummilösung auf die vorher gewaschene Fingerkuppe fallen liess, die Haut durch diesen Tropfen hindurch durchstach, so dass das Blut sich bei seinem Austritte mit dem Reagens vermengte, und sogleich die Mischung auf das Deckgläschen und den Objectträger gebracht wurde. Hoffbauer bringt das lufttrockene Blutpräparat auf einen Tropfen der Ehrlich'schen Gummilösung, lässt das Präparat ca. 1 Minute schwimmen und saugt nachher die Jodgummilösung möglichst vollkommen mittels Fliesspapier vom Rande des Deckglases ab.

Die Modification von Zollikofer ist folgende: Er hielt sich nach der Ehrlich-schen Angabe geschlossene, mit Jod in Substanz beschickte Gefässe, in welchen sich rasch die Luft mit Joddünsten sättigt. Dann strich er die Deckglaspräparate in der gebräuchlichen Weise, aber statt sie nun lufttrocken werden zu lassen, legt er sie sofort nach der Herstellung in die Joddämpfe. Lässt man das Präparat nun in dieser Jodatmosphäre trocknen, so soll die Reaction gegenüber den trocken gefärbten Präparaten durchgreifende Unterschiede zeigen. Die rothen Blutkörperchen tingiren sich braunschwarz, die mononucleären, die Mastzellen und die eosinophilen verhalten sich wie bei der gewöhnlichen Jodfärbung, dagegen bieten die polynucleären Neutrophilen folgende Besonderheiten: „Um einen ungefärbten Kern“, äussert sich Zollikofer, „lagert sich ein im Ganzen schwach oder gar nicht gefärbtes Protoplasma, das von einer grossen Anzahl intensiv brauner, kleiner Körnchen durchsetzt ist.“ Zollikofer betont, dass dieses Phänomen auch bei normalem Blute vorkommt, wo



nach allgemeiner Ansicht die Jodreaction negativ ausfallen soll, und weiter, dass diese Körnung nicht nur alle neutrophilen Polynucleären eines bestimmten Blutes betrifft, sondern jedes Blutes überhaupt.

Was die Werthigkeit dieser Methoden anbelangt, so scheinen mir die beiden Ehrlich'schen Methoden im Allgemeinen gleich zu sein in Bezug auf die Qualität der Präparate; die ursprünglichste bietet für Massenuntersuchungen deshalb Vortheile, weil sie weniger Zeit in Anspruch nimmt; die Livierato'sche und die Hoffbauer'sche Modification geben im Allgemeinen dieselben Resultate wie die Ehrlich'schen Methoden, nur verlangt die Hoffbauer'sche Modification mehr Zeit. Die Zollikofer'sche Angabe ist ja vom biologischen Standpunkt und für die Frage der feuchten Färbung äusserst interessant, sie muss aber für die practischen Untersuchungen deswegen zurückstehen, weil die Färbung ja im neutrophilen Leukocyten jedes Blutes zu constatiren ist, und weil Prüfungen von Reactions-Intensitäten durch Augenmaass nur einen bedingten Werth besitzen. Ich habe deswegen bei meinen Untersuchungen nur die Ehrlich'schen Methoden angewendet.

Die extracelluläre und die intracelluläre Reaction.

Die extra- und die intracelluläre Reaction, die ja schon zufolge der Ehrlich'schen Untersuchungen in ihrer Werthigkeit nicht völlig gleich sein konnten, sind nun von einer grösseren Anzahl von Autoren zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht worden. Und der Umstand, dass bei denselben Krankheitsfällen die einen Autoren die Reaction für positiv, die andern für negativ erklärten, ist wohl in nicht wenig Fällen damit zu erklären, dass die ersteren sich schon damit begnügten, extracelluläres Glykogen im Blute nachzuweisen. Andere, wie Czerny, haben die extracelluläre Reaction überhaupt nie gesehen, selbst nicht bei Kindern mit vermehrter Blutplättchenzahl. Gabritschewsky betont, dass die extracelluläre Reaction in jedem normalen Blute vorhanden ist, glaubt aber, dass die Menge desselben bei pathologischen Zuständen vermehrt sein könne; und während Ehrlich annimmt, dass die freien, im Blute befindlichen braunen Körner das Product einer activen Thätigkeit der Zelle seien, ist Gabritschewsky der Ansicht, dass diese Körner aus Zerfallsmassen der Leukocyten bestehen. Goldberger und Weiss halten die intra- und extracelluläre Reaction für zwei von einander gänzlich unabhängige Zustände. Zollikoffer schliesst sich der Ansicht von Goldberger und Weiss im Allgemeinen an; er glaubt auch, dass die intracelluläre zur extracellulären Reaction keine nothwendige Beziehung habe; er glaubt nicht, dass der Leukocytenzerfall die extracelluläre Reaction bedinge, denn er hat gerade die extracelluläre Reaction besonders häufig und besonders stark beim Diabetes gefunden, einer Krankheit, wo zur Annahme eines Leukocytenzerfalls kein Grund vorliegt, und andererseits hat er sie gerade in den Zuständen häufig vermisst, wo ein Leukocytenzerfall experimentell bewiesen worden ist. Auch Zollikofer glaubt, dass die extracellulären Gebilde, an welchen die Jodreaction beschrieben wird, infolge der morphologischen Aehnlichkeit in Grösse, Form



und Lagerung mit den Blutplättchen identisch sind, obwohl er betont, dass ein zahlenmässiger Beweis schwer oder garnicht zu erbringen ist.

Aus diesen verschiedenen Ansichten geht wohl mit Sicherheit das eine nur hervor, dass die extracelluläre Reaction häufig zusammen mit der intracellulären, häufig aber allein constatiert wird. Deswegen wäre es wohl zu weit gegangen, wenn man sich der Ansicht Ehrlich's vollkommen anschliessen wollte, dass die extracellulären Kügelchen immer durch eine aktive Thätigkeit der Leukocyten entständen, und dass sie ausgestossene Theile derselben seien. Andererseits hatte ich bei einer grossen Anzahl von Präparaten, wenn dieselben zu stark gedrückt worden waren, mit Sicherheit constatiren können, dass rotbraune Schollen aus Leukocyten mit positiver intracellulärer Reaction herausgedrückt wurden und neben den Leukocyten lagen. Ich glaube also, dass ein grosser Theil jener Gebilde, die als positive extracelluläre Glykogenkörnchen bei gleichzeitig bestehender intracellulärer Reaction beschrieben worden sind, Kunstproducte sind, und dass sie aus dem Protoplasma der jodempfindlichen Leukocyten stammen; sie treten aber aus demselben nicht durch eine active Thätigkeit aus, sondern passiv durch Druck. Ich sage „ein grosser Theil dieser Gebilde", denn es ist ganz sicher erwiesen, — und ich habe dasselbe besonders häufig bei sehr schweren Fällen von Diabetes beobachtet — dass extracelluläre rothe Kügelchen vorhanden sind ohne intracelluläre Reaction; für diese reicht die erste Erklärung nicht aus. Und hierin möchte ich mich Zollikofer unbedingt anschliessen, der diese extracellulären Körnchen mit Wahrscheinlichkeit für Blutplättchen erklärt. Den stricten Beweis für diese Hypothese kann ich vorläufig jedoch auch nicht erbringen.

Wenn ich meine Ansichten bezüglich der intracellulären und extracellulären Reaction resümire, so ergiebt sich daraus

1. dass beide Reactionen a) vereint, b) getrennt zuweilen im Blute zu constatiren sind,

2. dass demgemäss ein ursächlicher Zusammenhang beider Reactionen mit Sicherheit nicht für alle Fälle anzunehmen ist,

3. dass ein grosser Theil der als extracelluläres Glykogen beschriebenen Gebilde als Kunstproduct aufzufassen ist,

4. dass die Möglichkeit nicht geleugnet werden kann, dass ein anderer Theil dieser Gebilde identisch ist mit den Blutplättchen.

Das Vorkommen der Reaction im normalen Blut und im Eiter.

Diese eben auseinandergesetzten Beziehungen und Differenzen finden ihre Stütze in dem Verhalten des normalen Blutes. Fast alle Autoren, mit Ausnahme von Czerny, haben die extracelluläre Reaction auch im normalen Blute gefunden, während die intracelluläre Reaction im normalen Blute fast regelmässig vermisst wurde. Dass einzelne weisse Blut-



körperchen einen ins Röthliche spielenden Farbenton annehmen, ist ja schon von Ehrlich behauptet worden. Auch ich habe die extracelluläre Reaction im normalen Menschenblut zuweilen angetroffen, die intracelluläre Reaction dagegen habe ich niemals constatiren können im Blute der Menschen, der Ziegen, der Hunde, der Kaninchen, der Meerschweinchen, der Mäuse, der Hühner und der Tauben. Im Eiter ist die intra- und die extracelluläre Reaction constant vorhanden. Es geht hieraus mit Sicherheit hervor, dass die intra- und extracelluläre Reaction nicht nur verschieden aufzufassen, verschieden zu charakterisieren, sondern auch verschieden zu bewerthen sind, und dass der intracellulären Reaction, wenn ihre Constanz bei gewissen Krankheiten zu erweisen wäre, eine ungleich höhere Bedeutung zugesprochen werden müsste als der extracellulären, die ja auch im normalen Blute anzutreffen ist.

Ist die mit Jod sich braunfärbende Substanz Glykogen?

Die Ehrlich'sche Deutung der mit Jod sich färbenden Substanz als Glykogen ist entscheidend gewesen für die Bahn, die Gabritschewsky bei seinen Untersuchungen einschlug. Er hat sich dieser Deutung völlig angeschlossen und hat die Reaction scheinbar mit Glück in Beziehung gesetzt zu glykosurischen Phänomenen. Die Ansicht Ehrlich's wird ja besonders gestützt durch die Untersuchungen Salomon's, der zuerst Glykogen aus dem Blute und aus dem Eiter rein darzustellen Gelegenheit hatte. Und während diese Ergebnisse von Hoppe-Seyler, Lépine und Baral, Naunyn nicht bestätigt werden konnten, gelang es doch Cramer, in einer grossen Menge Eiter eine relativ grosse Menge von Glykogen nachzuweisen. Ebenso gelang es Czerny, unter Huppert's Leitung aus dem Hundeblut „in allen Fällen, ob die mikrochemische Jodreaction an den Leukocyten vorhanden war oder nicht, eine Substanz darzustellen, welche gleich dem Glykogen in wässeriger Lösung opalescirte, durch Alkohol gefällt wurde, sich mit Jod intensiv bräunte, nach dem Erhitzen mit einer Mineralsäure alkalische Kupferoxydlösung reducirte und eine dem Leberglykogen gleiche specifische Drehung besass". Und ebenfalls konnte er grössere Mengen von Glykogen mit derselben Methode im Eiter nachweisen, in welchem ja die Zahl der mikrochemisch durch Jod färbbaren Leukocyten eine relativ grössere ist als die im Blute. Trotzdem glaubt Czerny nicht, dass der makrochemische Nachweis des Glykogens im Blut und im Eiter völlig entscheidend sei für die Deutung der mikrochemisch färbbaren Substanz als Glykogen. Er giebt zu, dass ja dem Glykogen und der fraglichen Substanz in den Leukocyten die Jodreaction gemeinsam ist, aber er deutet besonders darauf hin, dass Myelin, Lecithin, Chitin und Amyloid, mit Jodjodkaliumlösung behandelt, intensive Bräunung zeigen. Ferner macht er auf die sonderbare Thatsache aufmerksam, dass das Glykogen zwar auf chemischem Wege dargestellt werden könne, die mikroskopische Farbenreaction aber nicht erkennbar wäre, wie im normalen Blute. Czerny glaubt, dass die fragliche Substanz eine Vorstufe des in dem Blute so lange gesuchten Amyloids sei. Zum Beweise seiner Ansicht hat er einen Tropfen verdünnter Schwefelsäure zu den nach der Ehrlich'schen Angabe gefärbten Präparaten hinzugesetzt; nach kurzer Zeit soll die Braunfärbung in den Leukocyten in ein schönes Violet oder Blau übergehen. Zollikofer dagegen betont, dass die Nachbehandlung der jodgefärbten Präparate mit Schwefelsäure zu keinem Resultate führt. Zur weiteren Stütze seiner Ansicht hat dann auch Czerny die Methylviolettfärbung herangezogen, und er will mit dieser Methode an den be-



sprochenen Blutkörperchen einen roth-violeten Farbenton constatirt haben, der scharf mit dem hellblauen der normalen Leukocyten contrastirt.

Auch diesen Ergebnissen widerspricht Zollikofer; er fand im Blut und Eiter zwar neben blauen Leukocyten regelmässig auch violete, aber die violete Farbe schien ihm nicht mit der beim Amyloid bekannten röthlichen übereinzustimmen, noch schien sie sich auf die richtigen Elemente zu beziehen, denn es waren die Kerne der mononucleären, welche sich violet färbten. Leonor Michaelis hat sich ebenso wie Jod-gummi eine Methylviolet-Gummilösung zurecht gemacht und hat die vorher fixirten Präparate damit gefärbt. Er erzielte damit keine Spur der Färbung der sonst jodempfindlichen Substanz, wohl aber eine leichte Kernfärbung. Auch ich möchte mich in dieser Beziehung den Ansichten Zollikofer's und Michaelis unbedingt anschliessen.

Für die Deutung als Amyloid oder amyloidähnlicher Körper ist ein experimenteller Beweis nicht zu erbringen; ebensowenig für die Annahme von Goldberger und Weiss, die die fragliche Substanz für Pepton erklären, noch für die von Biffi, der dieselbe für eine Abart des Hämoglobins hält. Und wenn man auch zugeben muss, dass der exacte Nachweis für die Glykogennatur der Jodkörnchen noch nicht völlig erbracht ist, so muss man doch zugeben, dass die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um Glykogen handelt, ausserordentlich gross ist,

1. wegen der Farbenreaction,

2. wegen der so ausserordentlich leichten Löslichkeit der Jodkörnchen im Wasser und

3. wegen der — worauf Michaelis noch einmal mit Nachdruck hinweist — morphologischen Aehnlichkeit.

Ich habe für die jodempfindlichen Leukocyten auf Grund meiner Untersuchungsergebnisse beim Menschen folgende Stadien zur Eintheilung vorgeschlagen:

1. Stadium der diffusen Färbung. Von dem ins Bräunliche spielenden diffus gefärbten Leukocyten-Protoplasma hebt sich der weisse Kern ungefärbt ab.
2. Stadium der circumscripten Körnelung. Man sieht im Leukocytenplasma einzelne oder mehrere, intensiv rothbraun gefärbte Körnchen, die in der Nähe der Peripherie liegen, zuweilen den Leukocytenrand überragen.
3. Stadium der völligen Metamorphose. Das Leukocytenprotoplasma ist in grobkörnige, intensiv gefärbte Körnchen und Massen umgewandelt.

Michaelis, der sich dieser Eintheilung angeschlossen hat, betont, dass die Jodkörnchen der Leukocyten morphologisch sich ganz ebenso verhalten wie die Glykogenkörnchen der Leberzelle. Ist dies in der Leberzelle in geringer Menge vorhanden, so bietet die Zelle das Bild einer diffusen leichten Infiltration dar (1. Stadium); ist es in grösserer Menge vorhanden, so wird sie feinkörnig (2. Stadium), ist es in noch grösserer Menge vorhanden, so wird sie grobschollig (3. Stadium).

Aus alledem geht zur Genüge hervor, dass die Ansicht Ehrlich's, dass die mit Jod sich färbende Substanz Glykogen sei, durch nichts widerlegt ist, und dass demgemäss die Benennung „Glykogenreaction“ am Platze ist, wenngleich auch zugegeben werden muss, dass die Benennung „Jodreaction“ auch Vorzüge hat.

Hat die Frage nach der chemischen Natur der mit Jod sich färbenden Substanz auch vom rein wissenschaftlichen Standpunkte das grösste Interesse, so muss diese Frage dennoch zurücktreten hinter die nach der Deutung des Phänomens, ob es sich dabei um einen Infiltrationsvorgang oder um einen degenerativen Process handelt.

Gabritschewsky hat ohne Weiteres angenommen, dass die Jodreaction eine Infiltration der Leukocyten mit Glykogen darstellt. Es ist ihm sogar scheinbar gelungen, dieselbe in Beziehung zu setzen mit glykosurischen Phänomenen und zum Zuckerstoffwechsel. Er konnte durch Injection von Zuckerlösung resp. von Pepton die Reaction am Thiere erzeugen; er schliesst daraus, dass die Leukocyten aus dem

Zucker wie aus dem Pepton Glykogen abzuspalten im Stande sind. Livicrato hat Syrup und Pepton verfüttert, hat aber danach keine Veränderungen der Jodreaction beobachten können; dann hat er 10, 20 und 50 cg Pepton Menschen eingespritzt, und während er nach 10 und 20 cg keine Veränderung der Jodreaction constatiren konnte, verursachte die Injection von 50 cg Pepton eine mehr oder weniger ausgesprochene Erhöhung der Temperatur und eine mehr oder weniger auffallende Reaction in den Leukocyten. Gabritschewsky ist sodann noch zu einem sehr interessanten Ergebniss bei seinen Thierversuchen gekommen. Er hat bei Phloridzindiabetes die Reaction vermisst, nach Pankreasexstirpation dieselbe in bedeutendem Maasse constatiren können, und er erklärt diese auffällige Divergenz aus der Thatsache, dass beim Phloridzindiabetes der Blutzucker vermindert, beim Pankreasdiabetes derselbe aber vermehrt sei. Zollikofer hat an weissen Mäusen experimentirt; seine Versuche zeigten ihm, dass bei diesen Versuchsthieren relativ grosse Mengen von Traubenzucker oder Glykogen zur Erzeugung der Jodreaction nöthig seien; der 300. Theil des Körpergewichts erwies sich als zu gering. Aus seinen Versuchen schliesst Zollikofer, es sei unwahrscheinlich, dass das in den Körper eingeführte Glykogen direct zur jodempfindlichen Leukocytensubstanz werde; er glaubt vielmehr, dass die durch die Injection hervorgerufene locale Entzündung die Ursache zum Auftreten der jodempfindlichen Substanz in den Leukocyten abgiebt. Und auch bei einer anderen Versuchsreihe, in welcher er durch Venenpunction gewonnenes Blut mit Glykogen oder Traubenzucker vermischte und das Verhalten der Leukocyten des vermischten und des unvermischten Blutes verglich, konnte er beweisen, dass der Zusatz von Glykogen eine geradezu hemmende Wirkung auf das Zustandekommen der Reaction ausübt. Ich selbst hatte vor einigen Jahren versucht, durch Darreichung von Coffeinpräparaten die Leber glykogenarm zu machen und die Reaction auf diese Weise in den Leukocyten zu erzeugen, aber mit negativem Erfolg; und auch die gleichzeitige Verabreichung von Mitteln, die die Leukocytenzahl erhöhte, hat bei den Thieren einen Einfluss auf das Zustandekommen der Reaction nicht ausgeübt. Ebensowenig konnten meine negativen Ergebnisse bei alimentärer Glykosurie die Hypothese einer Glykogeninfiltration stützen. Gabritschewsky's Hypothese ist also ebenfalls durch nichts bewiesen, und bei seinen Thierexperimenten, die ja zweifelsohne richtig sind, müssen wohl andere Momente mitspielen, die auf das Zustandekommen der Reaction günstig influiren.

Czerny, der ja die jodempfindliche Leukocytensubstanz für das Product einer amyloidähnlichen Entartung der Leukocyten ansieht, weist die Hypothese einer Infiltration zurück. Er hat in Folge seiner Untersuchungsergebnisse am Menschen seine Experimente besonders nach 3 Richtungen hin angestellt und versucht, die Reaction zu erzeugen

1. durch Abkühlung,
2. durch Respirationsstörung,
3. durch Eiterung,

Langdauernde Temperaturherabsetzung, langdauernde Chloroformnarkose genügen nach ihm, um die Jodreaction hervorzubringen; dagegen konnte er die Reaction nicht finden in dem Blute eines Hundes, der 4 Stunden im Zustand der Dyspnoe erhalten war, wohl aber sah er die Reaction nach Vagusdurchschneidung und nach Anlegung von künstlichem Pneumothorax. Von ganz besonderem Interesse aber sind seine Experimente zur Erzeugung der Reaction durch Eiterung, weil durch diese dem Studium der jodempfindlichen Leukocyten neue Bahnen gewiesen worden sind. Czerny hat durch Höllenstein und durch Terpentinöl bei Thieren Abscesse erzeugt und hat nach eingetretener Abscedirung jodempfindliche Leukocyten im Blute auftreten sehen. Er schliesst daraus, dass die jodempfindlichen Leukocyten aus den

Eiterhöhlen in die Blutbahn übertreten, und er zieht dieses Versuchsergebniss nicht zum kleinsten Theil zur Stütze seiner Theorie herbei, dass die jodempfindliche Substanz eine amyloidähnliche Degeneration sei, da ja die Beziehungen zwischen Amyloid und Eiterung klar und zweifelsohne erwiesen sind. Er glaubt, dass die in den Leukocyten nachweisbare Substanz zwar nicht als Amyloid selbst, jedoch als eine Vorstufe desselben betrachtet werden muss, welche erst bei der Ablagerung in die einzelnen Organe zu Amyloid umgewandelt wird. Schwer zu vereinigen mit dieser Hypothese aber ist wieder der Befund von Trambusti, der nach Exstirpation des Plexus coeliacus intensive Jodreactionen an den Thieren auftreten sah.

Das Vorkommen der Reaction im Menschenblut.

Dass diese Versuchsergebnisse am Thier so wechselvoll, so inconstant und so häufig einander widersprechend sind, ist zum grossen Theile wohl auf den Umstand zurückzuführen, dass von keinem der Experimentatoren Sectionen gemacht resp. Sectionsergebnisse mitgetheilt worden sind. Und auch bei den bisherigen Forschungen am Menschen ist den Sectionsergebnissen nicht die Aufmerksamkeit gewidmet worden, die dem pathologisch-anatomischen Substrat bei der Erklärung unbekannter Vorgänge im Thier- und Menschenkörper zuertheilt werden muss. So ist die Reaction häufig auch bei Krankheiten beschrieben worden, bei denen sie nur ein zufälliger Befund ist, verursacht durch eine Complication. Die ersten und exaktesten Untersuchungen über das Vorkommen der Reaction beim Menschen hat Livierato angestellt. Unter allen Krankheiten zeigt, nach seinen Untersuchungen, die croupöse Pneumonie die stärkste Glykogenreaction in den weissen Blutkörperchen; die Intensität der Reaction steht in geradem Verhältniss zur Ausdehnung des pneumonischen Processes und zur Höhe der Temperatur.

Aehnliche Beziehungen hat er auch bei der Lungenschwindsucht und bei acuten exanthematischen Erkrankungen nachweisen können. Hingegen hat er die intracelluläre Reaction vermisst bei Fällen von Gelenkrheumatismus, bei chronischen, ohne Fieber und Entzündung einhergehenden Krankheiten, wie Herz- und Leberaffectionen und — was besonders wichtig ist — in allen den Fällen von Typhus, wo pulmonäre Complicationen nicht vorhanden waren. Aus der Gesammtzahl seiner Fälle schliesst dieser exakte Beobachter, dass die Reaction im Allgemeinen in den Fällen beim Menschen zu constatiren ist, wo die weissen Blutkörperchen vermehrt sind, und wo ein activer localer Process vorhanden ist, verbunden mit Fieberreaction.

Was die Genese der jodempfindlichen Substanz anbetrifft, so glaubt er, dass sie aus den Eiweissstoffen der Exsudate stammt. Auch Czerny hat die intracelluläre Reaction nie constatieren können, ohne gleichzeitige Vermehrung der weissen Blutzellen, besonders bei Kindern, welche infolge von chronischen Magen- und Darmerkrankungen mit consecutiven lobulären Pneumonien, progressiver Anämie in einen Zustand geraten waren,



den Czerny als „Atrophie“ bezeichnet; dann in Fällen von Kachexie, welche die Folge von tuberkulösen Processen in den Lungen und im Knochensysteme war, bei septischen Phlegmonen, bei unstillbaren Nabelblutungen mit consecutiver Septikämie, bei capillärer Bronchitis und lobulärer Pneumonie. Fast alle diese Zustände nennt er „cachectische“ und die begleitende Leukocytose „cachectische“, und demgemäss sieht er sich berechtigt, die Jodreaction der Leukocyten als integrirenden Bestandtheil der „cachectischen“ Leukocytose zu bezeichnen. Nur in diesem Worte liegt der Fehler, denn gerade alle diese Zustände, die von Czerny namhaft gemacht sind, sind von einer Leukocytose begleitet, die nur als „entzündlich“ im Ehrlich'schen Sinne zu registriren ist.

Goldberger und Weiss haben, angeregt durch die Czerny'schen Höllenstein- und Terpentinversuche, die Reaction bei Eiterungen im menschlichen Körper gesucht und gefunden. Sie betonen als erste den grossen diagnostischen Werth der Reaction bei Eiterungen im Menschenkörper, die dem Auge entrückt sind, aber nur wenn pneumonische Complicationen nicht bestehen. Auch sie glauben, dass die jodempfindlichen Leukocyten aus den Exsudaten in die Blutbahn übertreten. Ich selbst habe die Reaction constant und besonders stark beim Puerperalfieber, bei der Pneumonie und bei vielen andern, mit Fieber, Entzündungen und Leukocytose einhergehenden Krankheiten beobachten und beschreiben können, bei der Lungentuberkulose nur in progressen Fällen wenn Mischinfection bestand, bei Carcinomen, wenn sie verjauchten, und bei chronischen Krankheiten, wenn sich complicirende Processe entzündlicher Natur hinzugesellten. Was die Erkrankungen des Blutes betrifft, so habe ich die Reaction bei perniciöser Anämie, bei der Leukämie vermisst, nur in einem Fall von haemorrhagischer Diathesse mit bestehender Leukocytose habe ich die Reaction gefunden.

Hoffbauer ist in Bezug auf die Erkrankung des Blutes anderer Ansicht. Er will in einigen Fällen von perniciöser Anämie die Reaction auch ohne Leukocytose gesehen haben, und zwar spärlich und nach langem Suchen. Dem gegenüber ist zu bemerken, dass man bei solchen Destructionen des Blutes den Ausdruck Leukocytose fallen lassen muss, und andererseits vermisst man in seinen Fällen das pathologisch-anatomische Substrat, gerade im Hinblick auf die Mittheilungen von Max Michaelis in den Verhandlungen der Charité-Aerzte vom Jahre 1901, dass nämlich gerade Fälle von perniciöser Anämie sehr häuig gegen Ende des Lebens durch bakterielle Infection complicirt sind.

Auch die Zollikofer'schen Ergebnisse am Menschen stimmen im Allgemeinen mit denen von Livierato und den meinen überein. Er differirt nur beim Diabetes und vitium cordis, wo ihm die Reaction gelang. In allerletzter Zeit haben Schnitzler, Mannaberg und Küttner die die Reaction bei Eiterungen infectiöser Natur gefunden und auf die diagnostische und prognostische Bedeutung derselben aufmerksam gemacht.



Wenn ich die Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen resümirei und kritisch prüfe, so ergiebt sich daraus zuerst die sichere Thatsache, dass der Versuch, Beziehungen zwischen glycosurischen Phänomenen und intracellulären Reactionen zu etablieren, ein illusorischer geblieben ist, dass aber andrerseits nothwendigerweise Beziehungen bestehen müssen zwischen der Reaction und vielen andern mit Fieber und Leukocytose einhergehenden Krankheiten. Und zwar können bei diesen drei Factoren hre Thätigkeit entfalten:

1. das Fieber,
2. die Leukocytose,
3. Bakteriengifte.

Was das Fieber betrifft, so habe ich schon vor einigen Jahren nachweisen können durch den Fieberstich, dass Fieber bestehen kann, die Reaction im Leukocyten aber fehlen. Ebensowenig gelang es mir bei bestehender Leukocytose immer die Reaction zu constatiren. Denn wie im Menschenkörper die Leukocytose bestehen, die Reaction aber fehlen kann, so kann man im Thierkörper Leukocytose ohne Reaction durch verschiedene Mittel leicht erzeugen, besonders gut durch Spermin. Bleibt nur die Wirkung der Toxine und der in den Thierkörper eingeführten Bakterienculturen. Die Wirkung dieser auf das Zustandekommen der Jodreaction zu stipuliren, ist der Grund nachfolgender Thierexperimente.

Experimentelle Erzeugung der Reactionen im Thierblute.

Versuch 1. Eine Pyocyaneus-Bouilloncultur wird einem grossen Kaninchen 30. Sept. 1901, Abends 6 Uhr subcutan injicirt. 1. Oct. Mittags 1 Uhr Reaction Stad. I, Nachm. 4 Uhr Reaction Stad. I, Abends 7 Uhr Reaction Stad. II. — Thier wird getödtet. — Section: Keine makroskopisch nachweisbare Veränderungen an den Organen. — Cultur: Die aus dem Herzblut und aus der Injectionsstelle angelegten Culturen ergeben Reinculturen von Pyocyaneusbacillen.

Versuch 2. Eine aus dem Herzblut von Thier I gewachsene Pyocyaneus-Bouilloncultur wird einem kleinen Kaninchen 8. Oct. 8 Uhr Morgens subcutan injicirt, 8. Oct. 8 Uhr Abends Reaction Stad. II u. III, 9. Oct. 8 Uhr Morgens Thier todt aufgefunden. — Section: Peritonitis fibrino-purulenta. — Cultur: Die aus dem Herzblut angelegten Culturen ergeben Reinculturen von Bacillus pyocyaneus.

Versuch 3—6. Die aus dem Herzblut von Thier I gewonnenen Pyocyaneusculturen werden in Versuch 3 und 4 intravenös, in Versuch 5 und 6 intraperitoneal Kaninchen injicirt. Der Verlauf, die Reaction, die Sections- und Culturergebnisse sind ungefähr die gleichen wie in Versuch 2.

Versuch 7. Eine hochvirulente Pyocyaneus-Bouilloncultur wird nach vierwöchentlichem Aufenthalt im Brutschrank durch Chamberlandfilter filtrirt. Die aus dem Filtrat angelegten Culturen bleiben steril. — Grosses Kaninchen erhält 1. Nov. 1 Uhr Mittags 2 Pravazspritzen des Filtrates subcutan. 2. Nov. 1 Uhr Mittags Reaction Stad. II u. III. 2. Nov. 4 Uhr Nachm. Reaction Stad. II u. III. 3. Nov. 8 Uhr Morgens Thier sehr krank, wird getödtet. — Section: Tumor lienis. Hyperämie des Peritoneums. — Cultur: Die aus dem Herzblut und aus der Injectionsstelle angelegten Culturen bleiben steril.



Versuch 8. 1. Nov. intravenöse Injection von einer Spritze Pyocyaneusfiltrat. Kaninchen. Analoger Verlauf (Versuch 7).

Versuch 9. 1. Nov. intraperitoneale Injection von einer Spritze Pyocyaneusfiltrat. Kaninchen. Analoger Verlauf (Versuch 7).

Versuch 10. Einem Meerschweinchen wird ein Seidenfaden mit hochvirulenten Milzbrandsporen am 13. Nov. unter die Haut gebracht. 14. Nov. Reaction Stad. I u. II. 15. Nov. Reaction Stad. I u. II. 16. Nov. Thier wird todt aufgefunden. — Section: Schwellung der Leber und der Milz. — Cultur: Die aus dem Blute, das schon mikroskopisch Milzbrandbacillen enthält, angelegten Culturen ergeben Reinculturen von Milzbrandbacillen.

Versuch 11—13. Analog wie Versuch 10.

Versuch 14. Meerschweinchen erhält $^1/_2$ Pravazspritze einer hochvirulenten Streptokokken-Bouilloncultur. — 11. Oct. 1901 Morgens $7^1/_2$ Uhr subcutan. 11. Nov. Nachm. $2^1/_2$ Uhr Reaction +. Stad. II. Thier erhält noch 2 Pravazspritzen derselben Cultur subcutan. 3 Uhr, 5 Uhr, 7 Uhr Reaction +. Stad. II u. III. $7^1/_2$ Uhr Exitus. — Section: Tumor lienis. Peritonitis fibrino-purulenta. — Cultur: Die aus der Bauchhöhle angelegten Culturen ergeben Reinculturen von Streptokokken.

Versuch 15. Analog wie Versuch 14, nur wurden die Streptokokken intraperitoneal injicirt.

Versuch 16—18. 3 malige Filtration der aus Versuch 14 stammenden Streptokokken-Bouillonculturen. Die aus dem Filtrat angelegten Calturen bleiben steril. — 3 Meerschweinchen (450—475 g) erhalten je eine Pravazspitze des Filtrates am 25. Oct. 1901 Vorm. 8 Uhr subcutan. Abends 8 Uhr Reaction + Stad. II u. III bei allen Thieren. — Section: Peritonitis fibrino-purulenta. Bei einem Meerschweinchen besonders starkes Exsudat in der Bauchhöhle. — Cultur: Die bei sämmtlichen Thieren aus der Bauchhöhle angelegten Culturen bleiben steril.

Versuch 19. Filtrat wie in Versuch 16. Grosses Kaninchen erhält eine Pravazspritze des Filtrates am 27. Oct. 1901 Morgens 8 Uhr intravenös. Mittags 12 Uhr Reaction neg. Nachm. 3 Uhr Reaction in wenigen Leukocyten +. 5 Uhr Stad. I. 8 Uhr Stad. II u. III. 9 Uhr wird das Thier getödtet. — Section: Tumor lienis. — Cultur: Die aus dem Herzblut angelegten Culturen bleiben steril.

Versuch 20 u. 21. 2 Meerschweinchen erhalten von einer aus Osteomyelitiseiter stammenden hochvirulenten Bouilloncultur von Staphylococcus pyogenes aureus je eine Pravazspritze am 28. Oct. 8 Uhr Morgens intraperitoneal. 2, 3 und 6 Uhr Nachm. Reaction negativ. 29. Oct. 8 und 12 Uhr Vorm. Reaction +. Stad. I, II, III. Die Thiere werden getödtet. — Section: Ausser einer leichten Hyperämie des Peritoneums sind bei beiden Thieren makroskopisch sichtbare Veränderungen nicht zu constatiren. — Cultur: Die aus der Bauchhöhle von bei den Meerschweinchen angelegten Culturen ergeben Reinculturen von Staphylococcus pyogenes aureus.

Versuch 22 u. 23. 2 Meerschweinchen erhalten dieselbe Dosis wie in Versuch 20 u. 21 subcutan. Im Allgemeinen analoge Ergebnisse in Bezug auf Verlauf, Reaction, Todesart, Section und Cultur.

Versuch 24. Dieselbe Ausgangscultur, dreimalige Filtration. Kaninchen erhält eine Pravazspritze des Filtrats am 1. Nov. 7 Uhr Morgens intravenös. 4 u. 6 Uhr Nachm. Reaction + Stad. I. 2. Nov. 8 Uhr Morgens Reaction + Stad. I. Thier wird getödtet. — Section: Keine makroskopischen Veränderungen.

Versuch 25. Von einer hochvirulenten Hühnercholeracultur auf Glycerinagar erhält eine Taube 4 Platinösen am 30. Oct. Abends 6 Uhr intramusculär. 31. Oct. Morgens 7 Uhr Reaction negativ, 9 Uhr Exitus. — Im Blute mikroskopisch Hühnercholerabacillen. Die aus dem Blute angelegten Culturen ergeben Reinculturen von Hühnercholerabacillen.



Versuch 26. Von einer durch Versuch 25 gewonnenen Hühnercholera-Bouilloncultur erhält ein Meerschweinchen eine Pravazspritze am 4. Oct. 1901 1 Uhr Mittags intraperitoneal. 3, 5 u. 6 Uhr Nachm. Reaction negativ, 7 Uhr Exitus. — Section: Hyperaemia permagna peritonei. Im Blute mikroskopisch Hühnercholerabacillen. — Cultur: Aus der Bauchhöhle angelegte Culturen ergeben Reinculturen von Hühnercholerabacillen.

Versuch 27—29. Analog wie Versuch 26.

Versuch 30 u. 31. Eine durch Versuch 25 gewonnene Hühnercholera-Bouilloncultur wird 3mal filtrirt. Das Filtrat ist steril. Von dem Filtrat wird je einem Meerschweinchen je eine Pravazspritze am 9. Oct. Morgens 8 Uhr subcutan injicirt. 10., 11., 12. 13. u. 14. Oct. Morgens 8 Uhr Reaction neg. Am 15. Oct. werden die Thiere getödtet. — Section (Versuch 30): Milz etwas vergrössert; (Versuch 31): Milz etwas vergrössert, besonders starke Hyperämie der Därme. — Cultur: Die angelegten Culturen bleiben steril.

Versuch 32. Eine Pravazspritze nicht mehr virulenter Diphtherie-Bouilloncultur wird am 24. Oct. Morgens 8 Uhr einem Kaninchen intravenös injicirt. — 25. Oct. 12, 3 u. 6 Uhr Reaction völlig negativ. 26. Oct. 7 Uhr Reaction völlig neg. 8 Uhr erhält das Thier dieselbe Dosis. 28., 29. u. 30. Oct. Reaction negativ. Kaninchen überlebt.

Versuch 33 u. 34. Zwei Meerschweinchen erhalten je eine ganze Pravazspritze derselben Cultur intraperitoneal am 25. Oct. — 26., 27. u. 28. Oct. Reaction negativ. Die Thiere überleben.

Versuch 35. Ein Meerschweinchen erhält von einer 3 Tage alten, frisch aus dem Rachen eines diphtheriekranken Kindes angelegten Diphtherie-Blutserumcultur am 25. Febr. 1902 drei Oesen subcutan; am 26. Febr. Abends und 27. Febr. Morgens 8 Uhr Reaction Stad. I, II u. III. 28. Febr. Morgens Thier todt aufgefunden. — Section: Hyperaemia peritonaei, Haemorrhagiae subcut. permultae, Hypertrophia glandularum suprarenalium. — Cultur: Die aus der Injectionsstelle angelegten Culturen ergeben Reincultur von Diphtheriebacillen.

Versuch 36—38. Mit der durch Versuch 35 erhaltenen Cultur werden Meerschweinchen in analoger Weise geimpft. Eins davon intraperitoneal. Die Ergebnisse sind in Bezug auf Section und Cultur die gleichen.

Versuch 39. Meerschweinchen von 605 g erhält von einem Diphtherietoxin (Dr. Aronsohn), das in einer Dosis von 0,00075 Meerschweinchen von 250 g tödtet, am 18. Dec. 1901 8 Uhr Morgens 0,015 subcutan, um 12 u. 3 Uhr Reaction negativ, 6 Uhr in einigen Leukocyten ein rothbrauner Hauch. 19. Dec. Morgens 8, 11, 2, 4 u. 6 Uhr Reaction stark positiv, Stad. I. 20. u. 21. Dec. Rection + +, Stad. I, II, III. 21. Dec. Abends 6 Uhr Exitus. — Section: Haemorrhagiae permultae subcutan; Hyperaemia permagna peritonaei, Hyperaemia et Hypertrophia permagna glandularum suprarenalium. — Cultur: Die angelegten Culturen blieben steril.

Versuch 40—46 analog wie 39.

Versuch 47. Dasselbe Gift. Meerschweinchen von 456 g erhält am 21. Dec. 8 Uhr Morgens 0,03 intraperitoneal. — 21. Dec. 12 Uhr in einigen Leukocyten ein rothbrauner Hauch. 3, 6 u. 8 Uhr React. +, Stad. I. 22. u. 23. Dec. React. + +, Stad. I, II, III. 12 Uhr wird Thier getödtet. — Section: Haemorrhagiae permultae subcut., Hyperaemia peritonaei, Hyperaemia et hypertrophia glandul. suprarenalium.

Versuch 48 u. 49 analog wie 47.

Versuch 50. Diphtherietoxin, tödtliche Dosis 0,00075, schwarzes Kaninchen erhält am 22. Nov. 1898 0,002 subcutan. — 22. Nov. 12 Uhr React. +, Stad. I, 7 Uhr Stad. I. 23. Nov. dieselbe Dosis. $5^1/_2$ Uhr React. +, Stad. II.



Versuch 51. Dasselbe Gift. Kaninchen erhält von einer im Ganzen 0,002 enthaltenden Pravazspritze am 23. Nov. 1898, 7 Uhr Abends 3 Theilstriche intravenös, 7 Theilstriche subcutan. 24. Nov. Morgens 9 Uhr React. + +, Stad. I, II, III. — Abends 5 Uhr Exitus.

Versuch 52. Grosses Kaninchen erhält von einer 4 Wochen alten, für Mäuse pathogenen Pneumokokken-Agarcultur am 1. Nov. 1901 Abends 6 Uhr 2 Oesen intravenös. — 2., 3., 4., 5. u. 6. Nov. React. negativ.

Versuch 53. Mit dem Sputum eines Pneumonikers, das zahlreiche Diplokokken enthält, wird ein Meerschweinchen am 8. Dec. 1901 subcutan geimpft. — 9., 10., 11. u. 12. Dec. React. negativ, Thier überlebt.

Versuch 54. 6 Tage alte, hochvirulente Pneumokokken-Bouilloncultur; grosses Kaninchen erhält am 14. Nov. Morgens 7 Uhr eine Pravazspritze intravenös, eine Spritze intraperitoneal. — 12 Uhr React. negativ, 6 Uhr React. +, Stad. I. 15. u. 16. Nov. React. +, Stad. I., II. III. 17. Nov. React., Stad. I. 18. Nov. React. neg., Thier überlebt.

Versuch 55. Dieselbe Cultur; kleines junges Kaninchen erhält am 14. Nov. Morgens 8 Uhr eine Pravazspritze intravenös, um 11 Uhr Reaction positiv, Stad. I, II, III, 12 Uhr Exitus. — Section: Tumor lienis. — Cultur: Aus dem Herzblut wachsen Reinculturen von Pneumokokken.

Versuch 56 u. 57 analog wie 55.

Versuch 58. Bouilloncultur vom Bacillus Friedländer, 10 Tage alt; Meerschweinchen erhält eine Pravazspritze intraperitoneal am 18. Nov. 1 Uhr React. +, Stad. I, II. 4 Uhr Exitus. — Section: Trübe Schwellung der Milz und der Leber, Peritonitis fibrino-purulenta. — Cultur: Aus der Bauchhöhle wachsen Reinculturen von Friedländerbacillen.

Versuch 59—61 analog wie 58.

Versuch 62 u. 63. Dieselbe Ausgangscultur; dreimalige Filtration. 2 gleich grosse Meerschweinchen erhalten je eine Spritze des Filtrats am 23. Nov. 8 Uhr Morgens intraperitoneal. 23. Nov. 2 u. 6 Uhr und 24. Nov. 8 Uhr React. +, Stad. I, II, III. Beide Thiere sterben im Laufe des Vormittags vom 24. Nov. — Section: Bei beiden Thieren Peritonitis fibrino-purulenta. — Cultur: Die aus beiden Thieren angelegten Culturen bleiben steril.

Versuch 64. Junges Kaninchen erhält von einer ca. 14 Tage alten Typhusbouilloncultur am 2. Dec. Morgens 8 Uhr eine Pravazspritze subcutan, 7 Uhr Abends React. +, Stad. I, II. 3. Dec. 8 Uhr Morgens ebenso, 1 Uhr Reaction sehr schwach, 6 Uhr Reaction abgeklungen. Thier überlebt.

Versuch 65 u. 66 analog wie 64.

Versuch 67 u. 68. Dieselbe Ausgangscultur, dreimalige Filtration. 2 junge, kleine Kaninchen erhalten je eine Pravazspritze am 7. Dec. Morgens 8 Uhr intravenös, 4 u. 6 Uhr React. +, Stad. I, II, III. 8. Dec. Reaction, Stad. I, II. 9. Dec. Reaction abgeklungen. Tiere überleben.

Versuch 69. Grosses Kaninchen erhält von einer vom Pferde stammenden hochvirulenten Colibouilloncultur am 27. Nov. Abends 7 Uhr 2 Pravazspritzen intravenös. 28. Nov. React. +, Stad. I, II. 29. Nov. Reaction, Stad. I. 30. Nov. Reaction abgeklungen. Tier überlebt.

Versuch 70 u. 71 analog wie 69.

Versuch 72. Dieselbe Ausgangscultur, dreimalige Filtration. Am 16. Nov. Morgens 8 Uhr erhält ein Kaninchen $^1/_2$ Pravazspritze intraperitoneal, um 2, 4 und 6 Uhr React. +, Stad. I, II. 17. Nov. Thier todt aufgefunden. — Section: Peritonitis fibrino-purulenta.

Versuch 73 analog wie 72.



Versuch 74. 6 Wochen alte, vom Menschen stammende Colibouilloncultur. 14. Dec. Morgens 8 Uhr erhält junges Kaninchen $^1/_2$ Pravazspritze des Filtrates subcutan; 1, 4, 6 u. 8 Uhr und 15. Dec. Morgens Reaction negativ. 16. Dec. Thier erhält eine ganze Spritze subcutan; 1, 4 u. 6 Uhr und 17. Dec. Morgens 8 Uhr Reaction negativ, 12 Uhr Kaninchen erhält $^1/_2$ Spritze des Filtrats intraperitoneal; 2 4 u. 6 Uhr, 18. und 19. Dec. 8 Uhr Morgens Reaction negativ. Thier überlebt.

Versuch 75—87. Festes Tetanusgift, für Mäuse tödtliche Dosis 0,0007; 1 Granulum wird in 100 physiol. Kochsalzlösung gelöst. Je 6 Kaninchen und 6 Meerschweinchen erhalten von dem Gift von 1—3 Pravazspritzen theils subcutan, theils intraperitoneal; alle Thiere bekommen Tetanus. In keinem Falle wird entweder vor oder während des Tetanus die Reaction beobachtet. Die makroskopische Untersuchung der Organe ergiebt nichts Besonderes.

Versuch 88. 3 Meerschweinchen erhalten 0,05 Ricin von Merk, 3 andere 0,05 Abrin von Merk subcutan am 31. Dec. 10 Uhr Morgens, Abends 6 Uhr React. +, Stad. I, II. 1. Jan. 1902 Morgens 8 Uhr Stad. I, II, III, abends Exitus.

Versuch 89 u. 90. Von altem Diphtherietoxoid erhalten 2 Meerschweinchen am 22. Febr. 1902 $^1/_2$ Pravazspritze, das erste subcutan, das zweite intraperitoneal. Das subcutan Geimpfte ergiebt am 23. und 24. Febr. positive Reaction, wird am 24. Februar getödtet, die Section ergiebt eine Schwellung der Nebennieren. Das intraperitoneal Geimpfte ergiebt am Abend des Impftages positive Reaction, wird am nächsten Tage todt aufgefunden. Section hat denselben Befund ergeben.

Versuch 91. Grosses Kaninchen erhält eine Pravazspritze von demselben Diphtherietoxoid am 23. Febr. in die Bauchhöhle. 23. Febr. 6 Uhr Abends React. +, Stad. I, II. 24. Febr. wird das Thier todt aufgefunden. — Section: Tumor lienis, Röthung und Schwellung der Nebenniere.

Versuch 92—95. 3 Kaninchen werden mit je einer Pravazspritze von einer Bacillus prodigiosus-Cultur am 20. Febr. 1902 geimpft. 21 u. 22. Febr. Reaction negativ. Die Thiere erhalten noch je 3 Spritzen derselben Cultur. 23.—25. Febr. Reaction negativ. 26. Febr. Morgens werden 2 Thiere todt aufgefunden. — Section: Ausser einer Hyperaemia periton. makroskopisch nichts gefunden. Das 3. Thier überlebt.

Versuch 96. Grosses Kaninchen erhält eine Oese frischer Rotzcultur am 19. Oct. subcutan. 20.—28. Oct. Reaction negativ. 29. Oct. bis 2. Nov. immense Leukocytose; Reaction negativ. 3. Nov. Exitus. — Section: Peritonitis exsudativa, Tumor lienis, Rotzknoten in der Milz und in der Leber. — Cultur: Aus den Knoten wachsen Reinculturen von Rotzbacillen.

Versuch 97. Meerschweinchen erhält von derselben Cultur eine Oese in Wasser suspendirt am 29. Nov. intraperitoneal. 2. Dec. React. +, Stad. I. 5.—9. Dec. React. +, Stad. I, II. 12. Dec. React. +, Stad. I, II, III. 13. Dec. Exitus. — Section: Rotzknoten in Leber, Milz und Zwerchfell, Vereiterung der Hoden und der Mesenterialdrüsen, eitriger Abscess in der Bauchwand. — Cultur: Aus den Hoden wachsen Reinculturen von Rotzbacillen.

Versuch 98. Kaninchen erhält aus derselben Cultur 3 Oesen, in Wasser suspendirt, subcutan am 29. Nov. 2.—9. Dec. Reaction völlig negativ. 12.—15. Dec. in einzelnen Leukocyten schwache Protoplasmafärbung. 16. Dec. Exitus. — Section: Tumor lienis, Rotzknoten in Milz und Leber. — Cultur: Reinculturen von Rotzbacillen wachsen aus den Rotzknoten.

Versuch 99 analog mit 97.

Versuch 100. Kaninchen wird mit einer vom Menschen stammenden TB-Bacillencultur ins Auge geimpft am 3. Oct. 12. Oct. Tuberkelknoten in der Iris zu sehen. Die Reaction ist vom 3.—19. Oct. negativ. 20. Oct. wird das Kaninchen mit 1 g Tuberculin gespritzt. Temp. 40,4. An diesem und den nächsten 2 Tagen



Reaction negativ. 23. Oct. Enucleation des Auges. -- Diagnose: Tubercula Iridis. Das einige Tage später getödtete Thier zeigt keine tuberculösen Veränderungen.

Versuch 101. Grosses Kaninchen athmet eine Reincultur von TB-Bacillen am 22. Oct. ein. Reaction immer negativ. Exitus am 24. Januar 1902. — Section: Tuberculosis universalis.

Versuch 102. Meerschweinchen säuft am 6. u. 7. Nov. Milch, in der 3 Oesen einer vom Menschen stammenden TB-Bacillencultur suspendirt sind. Vom 10. Nov. bis 16. Dec. Reaction völlig negativ. Vom 20.—30. Jan. React. +, Stad. I. 1. Febr. Exitus. — Section: Tuberculosis universalis.

Versuch 103. Meerschweinchen erhält 3 Oesen von einer vom Rinde stammenden TB-Bacillencultur, in Wasser suspendirt, am 6. Nov. intraperitoneal. 26. Nov. React. +, Stad. I, II. 27. Nov. wird Thier getödtet. — Section: Tuberculosis universalis intestini et glandularum.

Versuch 104. Meerschweinchen erhält 3 Oesen von einer vom Menschen stammenden TB-Bacillencultur am 29. Nov. intraperitoneal. 9.—17. Dec. React. +, Stad. I, II. 18. Dec. Exitus. — Section: Tuberculosis universalis.

Versuch 105. Kaninchen erhält 3 Oesen einer vom Menschen stammenden TB-Bacillencultur intravenös am 29. Nov. 30. Nov. bis 28. Dec. Reaction negativ. 29. Dec. wird Thier getödtet. — Section: Nur in den Lungen localisirte Tuberculose.

Versuch 106. Meerschweinchen erhält von einer vom Rinde stammenden TB-Bacillencultur 3 Oesen, in Wasser suspendirt, am 30. Nov. intraperitoneal. 5. bis 16. Dec. React. +, Stad. I, II. 17. Dec. Exitus. — Section: Tuberculosis universalis.

Versuch 107. Kaninchen erhält von einer vom Rinde stammenden TB-Bacillencultur 4 Oesen, in Wasser suspendirt, am 30. Nov. intravenös. 2. Dec. bis 17. Jan. Reaction negativ. 18. Jan. Exitus. — Section: Tuberculosis universalis.

Versuch 108. Meerschweinchen inhalirt menschliche TB-Bacillen am 14., 15. u. 16. Nov. 14. Dec. React. +, Stad. I. 16. Dec. Exitus. — Section: Tuberculosis universalis.

Versuch 109. Meerschweinchen erhält von einer vom Huhn stammenden T-B-Bacillencultur 3 Oesen, in Wasser suspendirt, am 13. Dec. subcutan. — 10. Jan. React. + (sehr schwach). Die Reaction und Intensität derselben hält an bis zu dem am 11. Jan. erfolgten Tode des Thieres. — Section: Multiple Drüsenschwellungen, spärliche Tuberculose der Lunge, sehr reichliche der Milz und Leber. Kalter Abscess zwischen Nabel und Sternum. Im Abscesseiter TB-Bacillen.

Versuch 110. Am 18. Dec. wird Meerschweinchen mit Darmstücken eines an primärer Tuberculose verstorbenen Menschen geimpft. 23. Dec. React. +, Stad. I, II. 26. Dec. Exitus. -- Section: Jauchige Peritonitis.

Versuch 111 u. 112. Dieselbe Versuchsanordnung und derselbe Versuchstag wie in 110. Die erste positive Reaction wird bei dem einen Kaninchen am 11. Febr., bei dem anderen am 14. Febr. constatirt. 22. bezw. 24. Febr. Exitus. — Section: Tuberculosis universalis

Versuch 113. Meerschweinchen wird mit menschlichen TB-Bacillen am 12. Dec. subcutan geimpft. 21. Jan. Reaction in maximo. Thier stirbt $1/2$ Stunde nach der Blutuntersuchung. — Section: Tuberculosis universalis quam maxime disseminata; Ascites.

Versuch 114. Meerschweinchen säuft am 15. Jan. vom Menschen stammende TB-Bacillen. 28. Febr. React. +, Stad. I. Die Intensität der Reaction hält an bis zum 15. März, wo Exitus erfolgt. — Section: Tubercul. universalis praecipue glandularum.



Versuch 115. Meerschweinchen wird mit 3 Oesen einer vom Affen stammenden TB-Bacillencultur am 30. Jan. subcutan geimpft. 27. Febr. +, Stad. I, II. 14. März Exitus. — Section: Tuberculosis universalis.

Versuch 116 u. 117 analog wie 115.

Versuch 118. Meerschweinchen erhält 1 g Tuberculin am 5. Dec. 9 Uhr Morgens intraperitoneal. 5. Dec. 12, 4 u. 6 Uhr Reaction negativ. 6. Dec. 8 Uhr erhält Thier 2 g Tuberculin intraperitoneal; um 12, 4 u. 6 Uhr und 7. u. 8. Dec. je um 12, 4 u. 6 Uhr Reaction negativ. 9. Dec. 8 Uhr Morgens erhält Thier 4 g Tuberculin intraperit.; um 2, 4 u. 6 Uhr Reaction schwach positiv, 8 Uhr React. + Stad. I, II. 10. Dec. 8 Uhr Morgeus React. +, Stad. I, II. Thier wird getödtet. — Section: Schwellung der Milz, Follikel vergrössert.

Versuch 119 u. 120 völlig identisch mit 118.

Versuch 121. Meerschweinchen erhält am 5. Jan. 4 g Tuberculin intraperiton. 6. Jan. 8 Uhr Morgens React. +, Stad. I, II. Thier überlebt.

Versuch 122. Meerschweinchen erhält am 8. Jan. 6 g Tuberculin intraperiton. 9. Jan. Morgens 8 Uhr React. +, Stad. I. II. Thier wird getödtet. — Section: Keine makroskopische Veränderung.

Es geht aus diesen Untersuchungen mit Sicherheit hervor, dass die Glykogenreaction der Leukocyten erzeugt wird durch die Gifte des Streptococcus, des Staphylococcus, des Bacillus pyocyaneus, des Diphtheriebacillus, des Milzbrandbacillus, des Bacillus Friedländer, des Pneumococcus, des Typhusbacillus und des Bacterium coli, durch jene Toxinähnlichen Albumine, Ricin und Abrin und durch Diphtherie-Toxoid.

Chronische Infection, wie Rotz und Tuberculose, können auch die Glykogenreaction hervorrufen, doch zeigt sich im Thierexperiment eine auffällige Divergenz. Die Reaction tritt, entsprechend der Art der Infection, erst sehr spät auf, nämlich erst wenn es sich um eine Ueberschüttung des Thierkörpers mit Rotz- oder Tuberkelknoten handelt. Besonders auffällig ist es, dass die Reaction beim Kaninchen nicht gesehen wurde. Nicht hervorzurufen ist die Reaction durch das Tetanus-Toxin, durch das Gift des Hühnercholerabacillus und durch das des Bacillus prodigiosus. Dagegen lässt sich die Reaction hervorrufen durch Diphtherietoxoid.

Wenn wir diese Ergebnisse des Thierexperimentes mit der Erfahrung am kranken Menschen vergleichen, so sehen wir, dass Uebereinstimmung besteht mit den Infectionen von Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken und Bacterium coli, wenn das letztere eine Septikämie im Menschenkörper veranlasst. Eine Uebereinstimmung besteht auch bezüglich des negativen Ergebnisses beim Tetanus, wo ich in zwei Fällen die Jodreaction im Blute vergeblich suchte. Bei der reinen Tuberculose wird die Jodreaction im Menschenblute constant vermisst, dagegen ist sie regelmässig gefunden worden, wenn es sich um Mischinfectionen mit Streptokokken handelte. Von besonderem Interesse ist es, dass der Typhusbacillus beim Kaninchen die Reaction hervorzurufen im Stande ist, während beim Typhus der Menschen in fast allen Fällen über einen



negativen Ausfall der Reaction berichtet wird. Demgegenüber ist zu bemerken, dass die Einführung von Typhusbacillen in den Kaninchenkörper ein Krankheitsbild hervorruft, dass auch nicht im entferntesten mit dem Typhus des Menschen zu vergleichen ist. Praktisch könnte möglicherweise die Reaction differentialdiagnostisch gewissen Werth haben bei den Secundärinfectionen bei Typhus mit Staphylokokken und Streptokokken, auf die in neuerer Zeit Wassermann die Aufmerksamkeit gelenkt hat; es ist aber dabei nicht zu vergessen, dass es heute mit Sicherheit erwiesen ist, dass auch der Typhusbacillus Eiterungen oder Erkrankungen mit septischem Charakter hervorzurufen im Stande ist; ich verweise nur auf die interessanten Mittheilungen von Chiari und Kraus, die in 5 Fällen eine reine Septikämie, die durch den Typhusbacillus hervorgerufen war, constatiren konnten. Wie sich bei solchen Fällen die Jodreaction verhält, bedarf der Klärung. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in diesen Fällen auch ohne Secundärinfection positive Reaction vorhanden sein wird. Bezüglich der Diphtherie wird auch allgemein über negative Reaction beim Menschen berichtet, was ebenfalls im Widerspruch zum Thierexperiment steht. Auch die von mir in jüngster Zeit untersuchten Fälle zeigten negative Reaction, doch glaube ich, dass auch bei dieser Krankheitsform sich Differenzen herausstellen werden, zumal ja besonders die Diphtherie häufig durch Secundärinfection complicirt ist. Wir sehen also, dass Differenzen zwischen den Ergebnissen des Thierexperimentes und dem Befunde am Menschen bestehen, aber dass sicherlich das Princip und die Genese die gleichen sind. Ich glaube, aus meinen Thierexperimenten unter Berücksichtigung der bis jetzt vorliegenden Befunde am Menschen sicherlich zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass in jedem Falle, wo sich Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken im Blute befinden, eine positive Jodreaction vorhanden sein wird, dass aber auch die Jodreaction positiv ausfallen wird in den Fällen, wo aus localisirten Eiterungen oder Infiltraten die Giftstoffe der betreffenden Bakterien in die Blutbahn übertreten wie bei Abscessen, wie bei der Pneumonie.

Welches das wirksame Agens für das Zustandekommen der Reaction abgiebt, ist schwer zu sagen, da wir ja über die Natur der Toxine noch nicht völlig orientirt sind und da alle Versuche, die Bakteriengifte zu isoliren, an der ausserordentlichen Labilität derselben gescheitert sind. „Die Eintheilung der Bakteriengifte", sagt Morgenroth, „ist eine mehr oder weniger künstliche und provisorische, doch sind die Toxine durch eine Anzahl gemeinsamer Eigenschaften als zu einer Gruppe gehörig charakterisirt". Dass sie differente Körper sind, nicht nur in chemischer, sondern auch in biologischer Beziehung, geht wohl auch deutlich hervor aus der positiven oder negativen Jodophilie.

Ich möchte aber bei dieser Gelegenheit die Untersuchungen von



Centanni nicht unerwähnt lassen, der aus Culturen von Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken etc. das Pyrotoxin darstellte, das Erhöhung der Temperatur und lokal Oedem und Hämorrhagien hervorruft. v. Kalden lässt die Frage offen, wie weit bei den Einzelinfectionen das Pyrotoxin, wie weit die den betreffenden Infectionserregern specifischen Toxine in Wirksamkeit treten. Ob dieses Pyrotoxin das wirksame Agens für das Zustandekommen der Jodreaction abgiebt, ist ebenfalls schwer zu entscheiden. Nicht wahrscheinlich ist es deshalb, weil ja Centanni die Substanz auch aus Tetanusculturen dargestellt hat und weil ja gerade beim Tetanus die Reaction fehlt. Gerade für den Tetanus, zur Würdigung der physiologischen Wirkungsweise des Tetanusgiftes auf den Thierkörper, ist der negative Ausfall der Reaction bemerkenswerth. Sind doch alle Forscher darüber einig, dass das Blut direct in Verbindung tritt mit den nervösen Elementen des Körpers, und nur darüber differiren die Meinungen, ob es die centralen oder die peripheren Nervenelemente des Körpers oder beide sind. Was das Vorkommen des Tetanusgiftes im Blute betrifft, so konnten Festana, Knorr und Blumenthal die ganze Menge des eingespritzten Giftes im Blute beim Meerschweinchen wiederfinden; dagegen ist das Gift im Blute des Kaninchens beim Ausbruche der tetanischen Krämpfe nicht mehr vorhanden. Unter diesen Gesichtspunkten ist es interessant, dass ja beide Versuchsthiere, Meerschweinchen wie Kaninchen, negative Reactionen beim Tetanus geben, dass also das Vorkommen der Substanz des Giftes im Blute allein nicht die Ursache sein kann für das Zustandekommen der Reaction.

Gabritschewski hatte angenommen, dass die Leukocyten sich mit dem Glykogen beladen. Czerny hatte geglaubt, dass die jodempfindlichen Leukocyten aus den Eiterherden in die Blutbahn übertreten. Beide Anschauungen sind durch die vorliegenden Experimente widerlegt. Immerhin bleibt die Frage offen, woher die jodempfindlichen Leukocyten stammen. Der Ort natürlich, wo sie zuerst zu suchen sind, wo sie aber sonderbarerweise noch nie gefunden worden sind, ist das Knochenmark.

Lazarus hat die jodempfindlichen Leukocyten für Regenerationserscheinungen angesprochen. Diese Behauptung wird aber durch den Umstand sofort widerlegt, dass das normale Knochenmark jodempfindliche Leukocyten nicht enthält.

Dass aber das Knochenmark die Bildungsstätte ist für die jodempfindlichen Leukocyten bei den oben beschriebenen Infectionen, wird ohne Weiteres durch folgenden Versuch klar. Vergiftet man ein Thier mit Ricin und tödtet man dasselbe in dem Momente, wo sich jodempfindliche Leukocyten im Blute zeigen, so findet man im Knochenmarkpräparate massenhaft jodempfindliche Zellen.

Es geht daraus hervor, dass auch die Entstehung jodempfindlicher Leukocyten im Blute eine Funktion des Knochenmarks ist, aber keine



physiologische, sondern eine pathologische, hervorgerufen durch abnorme Reize. Der jodempfindliche Leukocyt ist eine Degenerationserscheinung. Ein Theil dieser Reize wird durch Bakteriengifte gebildet, ein anderer Theil muss, wenn die Versuche Czerny's richtig sind, auch durch chemische Agentien hervorgerufen werden, wie durch Arg. nitr. und Terpentinöl.

Ist auch die Application dieser Substanz für die Pathologie des Menschen von keiner Bedeutung, so ist die Frage der Erzeugung der Reaction durch diese und ähnliche Substanzen von besonderer Wichtigkeit für die Theorie der aseptischen Eiterung und für die Beziehungen, die zwischen septischer und aseptischer Eiterung nothwendigerweise bestehen müssen.

Czerny hatte durch Versuche an Hunden gezeigt, dass es möglich ist, Amyloidentartung hervorzurufen, wenn man Gewebsläsionen setzt, bei welchen es zur Bildung von Hyalin kommt und unter deren Einwirkung die Thiere in ihrem Allgemeinzustand schwer geschädigt werden. Die Thatsache ist öfter ja bestätigt worden, die Deutung derselben aber besonders von Krawkow angegriffen worden. Krawkow erzeugte experimentelle amyloide Entartung und glaubte sich zu der Annahme berechtigt, dass das Amyloid ein Product der Lebensthätigkeit der Bakterien wäre. Die Versuche Czerny's will er so erklärt wissen, dass die Hunde, bei denen Czerny durch Terpentininjection Abscesse erzeugte, beim Durchbruch derselben nach aussen nachträglich inficirt worden sind. Es liegt nun ausserordentlich nahe, die Deutung Krawkow's auch für die Genese der jodempfindlichen Leukocyten bei aseptischen Eiterungen heranzuziehen, und ich habe deswegen die Versuche von Czerny unter diesen Gesichtspunkten theils wiederholt, theils durch neue analoge erweitert. Ich habe zuerst Injectionen von Zuckerlösungen in die Bauchhöhle vorgenommen und zwar von Zucker, wie er sich im Reagensglas findet, ohne Sterilisation. Alle Thiere starben an jauchiger Peritonitis und zeigten schon nach ungefähr 12 Stunden jodophile Elemente im Blute. Sterilisirte ich nun die Zuckerlösung so lange, bis die angelegten Culturen steril blieben, so überlebten die Thiere und jodempfindliche Elemente wurden in ihrem Blute nie beobachtet. Dieselben Resultate bekam ich, wenn ich sterilisirte und nichtsterilisirte Peptonlösungen verwandte (Tarchetti). Doch mache ich gleich darauf aufmerksam, dass man die Peptonlösungen im Trockenschrank sterilisiren muss, um völlig keimfreie zu erhalten. Ich ging sodann über zur Erzeugung von eitrigen Pleuritiden durch Aleuronat nach dem Vorgange von Buchner. Herr Könen, der ja infolge seiner Untersuchungen über die Histologie dieser Art von Pleuraveränderungen sichere Uebung hat, war so liebenswürdig, die Experimente selbst zu machen. Die Aleuronatlösungen wurden dreimal im Trockenschrank sterilisirt und dann in die Pleura injicirt. Alle Thiere bekamen eitrige Pleuritiden, wovon ich mich durch Sectionen später überzeugte. Bei keinem derselben traten jodempfindliche Elemente im Blut auf.

Andere Ergebnisse brachten jedoch meine Versuche mit Argentum nitricum und einigen Oelen.

Versuch 1. Meerschweinchen erhält am 11. Jan. $^1/_2$ Spritze einer 10proc. Höllensteinlösung subcutan. 13. Jan. React. positiv. 14. Jan. sehr stark positiv. Thier wird getödtet. — Section: Mumification an der Infectionsstelle. Abscess 3 cm von der Injectionsstelle entfernt. Unterhautzellgewebe und Musculatur infiltrirt mit einer



grünlich-gelblichen, serösen Flüssigkeit: im mikroskopischen Präparat keine Bakterien. — Cultur: Bleibt steril.

Versuch 2. Meerschweinchen erhält dieselbe Dosis am 25. Febr., am 27. Febr. React. positiv. Thier wird getödtet. — Section: Ausgebreitete Nekrose der Bauchmusculatur: Hyperaemia peritonaei. — Cultur: Die angelegten Culturen bleiben steril.

Versuch 3. Meerschweinchen erhält am 10. März eine ganze Spritze derselben Höllensteinlösung subcutan. 14. März React. positiv. 15. März Exitus. — Section: Mumification der Bauchmusculatur. Perforation des Peritoneums. Gangrän des Peritoneums und der Därme. — Cultur: Bacterium coli.

Versuch 4. Meerschweinchen erhält $^1/_4$ Spritze derselben Lösung subcutan am 7. März. 28. März React. positiv. 29. März React. negativ. 30. März React. negativ. 1. April React. positiv, Abends Exitus. Im Abstrichpräparat aus der Lunge zahlreiche Bakterien. — Section: Mumification an der Injectionsstelle; Hepatitis parenchymatosa; Pneumonia fibrinosa.

Versuch 5. Meerschweinchen erhält 1,0 Oleum Crotonis subcutan am 11. März. 12. März React. + +. 14. März React. abgeklungen. 15. März erhält das Thier dieselbe Dosis. 17. März React. +. 18. März React. +, doch weniger stark. 19. März bis 22. März React. negativ. Exitus. — Section: Hyperaemia peritonaei; Tumor lienis. — Cultur: Steril.

Versuch 6. 3 Meerscheinchen erhalten $^1/_2$ Spritze Senföl subcut. am 14. März. 15. März spärlich jodempfindliche Elemente in den Leukocyten. Thiere werden getödtet. — Section: Sulziges Oedem der Bauchmusculatur. — Culturen: Steril.

Versuch 7. Kaninchen erhält 1 Spritze Terpentinöl am 18. März subcutan. 19. März spärlich jodempfindliche Elemente im Blute. 20. März stark eitriger Abscess an der Injectionsstelle, Jodreaction negativ. Bis 25. März Status idem. — Section: Eitriger Abscess an der Injectionsstelle: Milz etwas geschwollen. — Culturen: Steril.

Die Versuche mit diesen Oelen wurden daraufhin in grösserer Ausdehnung fortgesetzt. Es ergab sich aus ihnen die Thatsache, dass jodempfindliche Elemente nach Injection von Terpentinöl nicht constant im Blute der Versuchsthiere auftreten, dass, wenn sie auftreten, dieselben gleich nach der Injection zu constatiren sind, zu einer Zeit, wo Abscesse noch nicht vorhanden sind; dass andererseits aber Abscesse tagelang bestehen können, ohne dass jodempfindliche Leukocyten im Blute vorhanden sind. Auch von den mit Terpentinöl gespritzten Thieren zeigten einige im Verlaufe der Beobachtung Jodreaction, doch wurde bei diesen mit Sicherheit eine secundäre Infection nachgewiesen, was in Bezug auf die Beobachtungen Krawkow's sehr bemerkenswerth ist. Es geht aber andererseits aus diesen Versuchen und aus denen mit Höllenstein, Crotonöl und Senföl sicher hervor, dass jodempfindliche Elemente im Blute der Versuchsthiere nach Einspritzen dieser Substanzen auftreten können auch ohne secundäre Infection und ohne ausgesprochene Abscedirung. Nur das ist sicher, die Ansicht Czerny's, dass die jodempfindlichen Leukocyten aus den Eiterherden in die Blutbahn übertreten, ist auch durch diese Experimente sicher widerlegt. Die Substanzen wirken auf das Knochenmark reizend wie die Bakterien. Die Folge des Reizes auf das Knochenmark ist die Präformirung jodempfindlicher Elemente. Die Abscessbildung ist ein späteres Stadium.



Aus der Gesammtheit der Untersuchungen wird es jetzt klar, weshalb beim Menschen die intracelluläre Jodreaction immer nur bei bestehender Leukocytose beobachtet worden ist. Ist doch die Leukocytose gewöhnlich eine Begleiterscheinung des Zustandes der Infection, für den ursächliche Beziehungen zur Genese jodempfindlicher Leukocyten durch diese Experimente auf's Schlagendste bewiesen worden sind.

Literatur.

1. Ehrlich, Arch. f. klin. Med. Bd. VI. S. 33. — 2. Ehrlich u. Lazarus, Die Anaemie. — 3. Gabrischewsky, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. — 4. Czerny, Ibidem. Bd. XXXI. — Hoffbauer, Centralbl. f. innere Med. Bd. XXI. — 6. Zollikofer, Inaug. Dissert. Bern. 1899. — 7. Goldberger u. Weiss, Wiener klin. Wochenschr. 1897. — 8. Kaminer, Berl. klin. Wochenschr. 1899. — 9. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1899. — 10. Derselbe, Ibid. 1902. — 11. Derselbe, Verhandl. d. XX. Congr. f. innere Med. 1902. — 12. Ehrlich, XX. Congr. f. innere Med. — 13. Michaelis, Verein f. innere Med.; Sitzg. vom 17. Febr. 1902. — 14. Salomon, Arch. f. Physiol. 1877, 78, 79. — 15. Lépine u. Baral, Contes rendus. 1891. — 16. Nanyn, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1875. — 17. Kramer. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIV. — 18. Biffi, Poliklinik. 1901. — 19. Galli, Ibidem. — 20. Tarchetti, Klinika medica italiana. 1900. — 21. Lazarus, Verein f. innere Med.; Sitzg. v. 17. Febr. 1902. — 22. Minkowsky, XX. Congr. f. innere Med. — 23. Huber, Ibid. — 24. Hoffbauer, Ibid. — 25. Mannaberg, Wiener klin. Rundschau. 1902. — 26. Küttner. — Krawkow, Arch. f. exper. allgem. Pathol. u. path. Anat. 1895. — 28. Tarchetti e Parodi, Klinika medika italiana. 1899. — 29. Martini, Rivista kritika di Klinika medika. 1900. — 30. Schmidt, Inaug. Dissert. Berlin. 1902.



XVI.

Aus der inneren Abtheilung des Augusta-Hospitals zu Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. C. A. Ewald.)

Albuminuria minima und cyklische Albuminurie.

Von

Dr. **L. Kuttner,**
Oberarzt.

Den wohl gekannten und gut charakterisirten Krankheitsbildern der chronischen Nephritis gegenüber steht eine beträchtliche Anzahl von Albuminurien zweifelhaften Charakters, die sich nicht sicher in eine der gewöhnlichen in den Lehrbüchern beschriebenen Formen der Nierenentzündungen einreihen lässt, resp. für deren Genese eine befriedigende Erklärung nicht zu finden ist. Häufiger noch als bei Erwachsenen begegnen wir diesen zweifelhaften Formen von Eiweissausscheidungen bei Kindern und in den Jahren der Pubertät.

Heubner, der sich in den letzten Jahren bei uns in Deutschland besonders eingehend mit den chronischen Störungen der Nierenthätigkeit im Kindesalter beschäftigt hat, fand diese fraglichen Formen chronischer Nephritis beim Erwachsenen in weniger als einem Drittel seiner Beobachtungen, während er beim Kinde weit über die Hälfte seiner Fälle den Nephritiden zweifelhaften Charakters zuzählen musste.

Diese Zahlen entsprechen im Allgemeinen auch meinen Befunden; meiner Erfahrung nach begegnet man diesen pathogenetisch unklaren Fällen von Eiweissausscheidungen im erwachsenen Alter mehr in Form der continuirlichen, im kindlichen Alter mehr in Form der transitorischen Albuminurie.

Die meisten dieser ihrer klinischen und pathologischen Bedeutung nach unaufgeklärten Fälle dauernder, persistirender Eiweissausscheidungen äussern sich als Albuminuriae minimae. Am häufigsten beobachtete ich diese Zustände bei sonst gesunden Aerzten, bei Apothekern, bei Lehrern, überhaupt bei Leuten, die chemisch vorgebildet, selbst ihren Urin zu untersuchen im Stande sind, oder auch bei sonst gesunden Personen, die gelegentlich einer Untersuchung zwecks Aufnahme in eine Lebensversicherung, in eine Krankenkasse oder zwecks Eintritt in den Heeres-



dienst, in Colonialämter etc. zufällig auf den Eiweissgehalt ihres Urins aufmerksam gemacht worden waren.

Meist besteht die minimale Eiweissentleerung unveränderlich Jahre hindurch, zuweilen bleibt dieselbe unbeeinflusst von Diät, von körperlicher Bewegung, von Muskelarbeit etc., zuweilen tritt eine Zunahme der Eiweissmenge ein nach Erkältung, bei zufällig hinzugetretenen Erkrankungen etc. Trotz des spärlichen Gehaltes an Eiweiss, das eine Menge von 0,5—1 pM. selten überschreitet, trotz der im Uebrigen ganz normalen Beschaffenheit des Urins, trotz des Fehlens aller weiteren Krankheitserscheinungen bei den betreffenden Individuen sind wir natürlich nicht berechtigt, diese Eiweissausscheidungen als „physiologische“ Albuminurien aufzufassen. Gelingt es auch nicht, einen wirklichen Krankheitszustand nachzuweisen, so werden wir doch bei diesen Personen eine Störung im Getriebe des Organismus annehmen müssen; thatsächlich handelt es sich denn auch in diesen Fällen oft um vorausgegangene, unvollständig geheilte infectiöse Nephritis, die sich an eine Angina, an Scharlach etc. angeschlossen hat. In anderen Fällen ist der Ursprung der Albuminuriae minimae zurückzuführen auf arthritische Heredität, auf Uebermaass in der Ernährung, auf Phosphaturie und Neurasthenie. Arnozan rechnet hierher Albuminurie de l'adolescence, résiduale, parcellaire (Erkrankungen nur einzelner Lobuli oder Glomeruli), excatricielle (das Epithel wird nur unvollständig regenerirt), phosphaturique, prégoutteuse (sowohl im Beginne eines Gichtanfalles, als auch als Vorspiel von Morbus Brightii).

Während nun einerseits diese geringen Eiweissausscheidungen Rückstände überstandener Nephritis sein können, können dieselben andererseits zu einer diffusen Nierenerkrankung überleiten, so dass trotz der zeitweiligen Gesundheit des Individuums stets die Gefahr besteht, dass die betreffende Person früher oder später einer diffusen Nierenerkrankung zum Opfer fällt. Besonders gefährdet nach dieser Richtung hin sind abnorm magere und abnorm fette Personen, ferner Personen, in deren Familien Nierenerkrankungen erblich zu sein scheinen und solche, die in ihrer Diät und Lebensweise keine Rücksicht auf die bestehende Albuminurie zu nehmen gewillt sind. Findet man bei dieser Albuminurie neben Symptomen der Dyspepsie noch einen stark accentuirten zweiten Aortenton, so liegt es nahe anzunehmen, dass sich der Kranke bereits im ersten Stadium einer diffusen Nierenerkrankung befindet. Jedenfalls ist die Prognose dieser Fälle von Albuminuriae minimae nur mit grösster Vorsicht zu stellen. „Es sind mir wiederholt Fälle vorgekommen,“ sagt Leube, „wo unter solchen Umständen (bei sehr geringen Albuminurien und bei Fehlen aller weiteren, für Nephritis sprechenden Erscheinungen) bei scheinbar gesunden Menschen doch in Jahresfrist der Tod, wie ich später erfuhr, unter dem Bilde der Urämie erfolgte.“



Ungleich häufiger als bei den persistirenden Formen der Albuminurie bleiben wir über den Charakter der Eiweissausscheidung im Zweifel bei der transitorischen Albuminurie.

Obwohl, wie Vogel erwähnt, bereits Bright das zeitweilige und wechselnde Auftreten von Eiweiss im Harn beobachtet hat, so wandte sich doch die Aufmerksamkeit der Aerzte erst in den letzten Jahrzehnten diesen Vorkommnissen in höherem Maasse zu. Namentlich nachdem W. Gull im Jahre 1873 auf diese Form der Eiweissausscheidung hingewiesen hatte, häuften sich die Mittheilungen über diesen Gegenstand.

Eine ausführliche Zusammenstellung der ganzen einschlägigen Literatur ist von anderen Autoren so oft gegeben worden, dass es überflüssig ist, hier noch einmal die zahlreichen Abhandlungen über diese Anomalien in ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge anzuführen.

Im Laufe der Jahre sind für die hier in Frage kommenden Zustände so viele verschiedene Bezeichnungen (Albuminurie gesunder Menschen, physiologische Albuminurie, Albuminurie bei gesunden Nieren, functionelle Albuminurie etc.) gebraucht worden, dass es geboten erscheint, eine Definition davon zu geben, was man klinisch unter transitorischer Albuminurie versteht.

Ich halte es für das richtigste, als transitorisch diejenigen Albuminurien zu bezeichnen, bei denen die Eiweissausscheidung vorübergehend ist, gleichgiltig, ob es sich dabei um Albuminurien kurzer oder längerer Dauer handelt, gleichgiltig, ob die Menge des ausgeschiedenen Eiweisses gross oder gering ist, gleichgiltig, ob dabei eine materielle Veränderung der Nieren anzunehmen oder auszuschliessen ist, ob es sich dabei um nachweisbar kranke oder sonst gesunde Individuen handelt, gleichgiltig, ob die Eiweissausscheidung der einzige pathologische Harnbefund ist, oder ob noch andere Urinanomalien vorliegen.

Unzweifelhaft transitorische Formen der Albuminurie stellen, wie ich mich Kraus anschliessen möchte, experimentell hervorrufbare und klinisch zu beobachtende Albuminurien dar bei gewissen nervösen Erregungen (Piqûre des Bodens des 4. Ventrikels, Hirntraumen, der apoplektische Insult etc.), bei mechanischer Compression des Körpers (Schreiber), bei starker Abkühlung der äusseren Decke u. s. w.

Gewissermaassen als specielle Formen der transitorischen Albuminurie betrachte ich die intermittirende und die cyklische Albuminurie.

Intermittirend nenne ich die Albuminurie, wenn abhängig von einer zweckentsprechenden Behandlung oder auch ohne nachweisbare Veranlassung in regelmässigen oder unregelmässigen Intervallen das Eiweiss tage- oder wochenlang verschwindet, um dann wieder aufzutreten.

Von cyklischer Albuminurie spreche ich, wenn das Eiweiss innerhalb 24 Stunden zu gewissen Zeiten auftritt, während es zu anderen Zeiten wiederum fehlt; die Menge des Eiweisses kann dabei an ver-



schiedenen Tagen variiren, ein ganz regelmässiger Typus in der Eiweissausscheidung ist nicht durchaus nothwendig. Der das wechselnde Verhalten der Albuminurie kennzeichnende Name „cyklische Albuminurie“ stammt her von Pavy; dieser und viele andere Autoren reserviren diese Bezeichnung für Fälle von sog. „physiologischer“ Albuminurie, bei denen die Eiweissausscheidung unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen ohne Beeinträchtigung der Gesundheit einen bestimmten, immer wiederkehrenden Cyklus innehält, nach dem der früh Morgens gelassene Urin frei ist von Eiweiss, das Albumen zwischen 9—11 Uhr, manchmal noch später erscheint, um bald sein Maximum zu erreichen und dann spät Abends wieder zu verschwinden.

Meines Erachtens präjudicirt man am wenigsten, wenn man die Benennung „cyklische Albuminurie“ in dem oben angegebenen Sinne gebraucht, ganz ohne Rücksicht darauf, ob dem Process eine organische Nierenerkrankung oder eine rein functionelle Störung zu Grunde liegt, ganz ohne Rücksicht auf die weitere Beschaffenheit des Urins, ganz ohne Rücksicht darauf, ob den Eiweissausscheidungen eine ganz offenbare Gesetzmässigkeit innewohnt oder ob sie durch bestimmte, äussere Einflüsse geändert werden können. Dass die Bezeichnung „cyklische Albuminurie“ nicht für die gewöhnlichen und bekannten Tagesschwankungen der Eiweissmengen, die wir bei jeder Nierenaffection beobachten können, in Anwendung kommt, bedarf wohl erst nicht der Erwähnung.

Die sonst für diese Zustände gebräuchlichen Benennungen, „functionelle“ Albuminurie, „Alb. gesunder Menschen“ etc. halte ich für ungeeignet. Die Frage, worauf die Störung zurückzuführen ist, erfordert ihre besondere Erledigung. Die Trennung der vielfach als gleichbedeutend gebrauchten Ausdrücke „intermittirend“ und „cyklisch“ halte ich für nothwendig — nicht jede intermittirende Form der Albuminurie verläuft cyklisch.

Das Vorkommen der letzteren ist nach meinen Erfahrungen viel häufiger als das der ersteren; oft liegen der intermittirenden Albuminurie asthmatische oder convulsivische Anfälle, Malaria oder paroxysmale Hämoglobinurie zu Grunde; im Uebrigen gilt klinisch von dieser Form der Eiweissausscheidung das, was ich bereits über die Bedeutung der Alb. minimae gesagt habe.

Das Wesen der cyklischen Albuminurie ist trotz der vielen Arbeiten, die diese Störungen zum Ausgang ihrer Untersuchungen gemacht haben, bis jetzt noch in völliges Dunkel gehüllt.

Der Hauptgrund an dieser Unklarheit liegt zum grössten Theil daran, dass uns bisher die wichtigste Grundlage für die richtige Deutung der vorliegenden Störungen, die Controle durch die Autopsie gefehlt hat; erschwerend für die richtige Auffassung dieser Harnbefunde ist es ferner, dass es gewöhnlich auf grosse Schwierigkeiten stösst, die an dieser Ano-

malie leidenden Individuen längere Zeit hindurch unter Controle zu halten. Entweder fühlen sich derartige Personen überhaupt nicht krank, oder die Beschwerden sind so gering, dass eine Behandlung und eine systematische, in das Verhalten der Albuminurie Einblick gewährende Beobachtung von vornherein zurückgewiesen werden.

Wenn ich nun auch nicht in der Lage bin, aufklärende pathologisch-anatomische Befunde von der cyklischen Albuminurie vorzulegen, so verfüge ich doch über eine so grosse Anzahl von Beobachtungen, die ich in zahlreichen Einzeluntersuchungen an einigen Kranken 10 Jahre lang und darüber controlirt habe, dass ich durch meine Mittheilungen das Verständniss für diese viel discutirte Frage der cyklischen Albuminurie wenigstens in einigen Punkten zu fördern hoffe.

Bevor ich auf die klinische Bedeutung der cyklischen Albuminurie eingehe, sei es mir gestattet, vom physiologisch-chemischen Standpunkte aus einige dieses Thema berührende Fragen zur Sprache zu bringen.

Nach dem gegenwärtigen Stand unserer einschlägigen Kenntnisse handelt es sich in vielen Fällen, die unter der Diagnose cyklischer Albuminurie mitgetheilt worden sind, überhaupt nicht um die Abscheidung von Serumalbumin und Globulin, sondern um die Entleerung von sogenanntem Nucleoalbumin.

Der neuen Lehre von der Albuminurie entsprechend halte auch ich es für nothwendig, den Sammelbegriff Albuminurie fallen zu lassen und diese Bezeichnung nur für die Absonderung der beiden Eiweisskörper des Blutplasmas (Serumalbumin und Globulin) vorzubehalten; die neben diesen Proteïnsubstanzen oder auch isolirt zum Auftreten kommenden anderen Eiweisskörper, Pepton, Albumosen, Hämoglobin, Fibrin und Nucleoalbumin sind von der echten Albuminurie zu trennen.

Nach unseren bisherigen pathologischen und klinischen Erfahrungen möchte ich für die cyklische Albuminurie folgende vier Gruppen der Eiweissausscheidung aufstellen.

In der ersten Gruppe handelt es sich um reine sog. Nucleoalbuminurie, eine zweite Gruppe umfasst Fälle, deren Harn neben Nucleoalbumin gleichzeitig Serumalbumin und Globulin enthält, als dritte Gruppe kommen die Fälle in Betracht, in denen nur echte Albuminurie besteht, zu einer vierten Gruppe schliesslich rechne ich die Beobachtungen, in denen zu den genannten Eiweissstoffen noch andere Eiweisskörper, Pepton, Hämoglobin etc. hinzutreten. Zuweilen wechselt der Eiweissbestand in den einzelnen Proben, so dass die eine Portion nur Nucleo-, die andere nur Serumalbumin resp. Globulin oder häufiger beides nebeneinander enthält.

Von Reagentien, die für den Nachweis der Eiweissausscheidung bei der cyklischen Albuminurie am geeignetsten sind, empfehle ich mit Rücksicht auf event. vorhandenes Nucleoalbumin die Essigsäure mit nachfolgendem Zusatz von Ferrocyankalium. Be-



kanntlich ist das Nucleoalbumin analytisch charakterisirt 1. durch seine Unlöslichkeit in Essigsäure, 2. durch Fällbarkeit mit schwefelsaurer Magnesia, 3. dadurch dass es beim Kochen mit verdünnten Säuren keine reducirenden Salze giebt. Die Abspaltung von Nucleinen bei der Pepsinverdauung und der Phosphorgehalt sind chemische Eigenschaften, welche, wie Pichler und Vogt mit Recht bemerken, für den directen Nachweis der Substanz im Harne weniger sich eignen. Zum Nachweis des Nucleoalbumins versetzt man den Harn demnach mit einem Ueberschuss von Essigsäure; ist Nucleoalbumin vorhanden, trübt sich der Harn. Concentrirte Urine müssen vor dem Essigsäurezusatz mit Wasser verdünnt werden, da die Salze des Harns die Ausfällung des Nucleoalbumins auch bei Anwesenheit von Essigsäure sehr erschweren. Enthält der Harn Serumalbumin und Globulin, so ist dieses durch Kochen möglichst zu entfernen und in dem erkalteten Filtrat mit Essigsäure auf Nucleoalbumin zu untersuchen.

Ein noch empfindlicheres Verfahren zum Nachweis des Nucleoalbumins empfiehlt Ott; dasselbe besteht darin, dass man gleiche Volumina Harns und gesättigte Kochsalzlösung vermischt und Almén'sche Lösung zugiesst. Bei Anwesenheit von Nucleoalbumin lässt die Kochsalz-Almén'sche Lösung noch eine Trübung deutlich hervortreten, selbst wenn Essigsäure keine oder eine nur fragliche Trübung bewirkte.

Verwendet man Essigsäure als Reagens auf Nucleoalbumin, so empfiehlt es sich, die Untersuchung in drei mit Urin gefüllten Reagensgläsern vorzunehmen. Das erste Glas enthält den unveränderten (event. den mit Wasser verdünnten) Urin, zu der zweiten Versuchsflüssigkeit setzt man Essigsäure, zu der dritten Essigsäure und Ferrocyankalium hinzu. Ein Vergleich der drei Urine gestattet eine schnelle Orientirung über das Verhalten der Eiweissausscheidung. Dass das sogenannte Nucleoalbumin in früherer Zeit so selten beobachtet wurde, beruht wohl zum grössten Theil auf der Unzulänglichkeit der angewandten Eiweissreactionen und besonders auch darauf, dass es früher mit anderen Substanzen verwechselt wurde.

Thatsächlich war die im Urin durch Zusatz von Essigsäure in der Kälte auftretende Trübung schon lange bekannt, doch wurde dieselbe von den einzelnen Autoren verschieden gedeutet. So haben Reissner, Hofmeister, Posner, von Noorden dieselbe als „Mucin" resp. als mucinähnlichen Stoff aufgefasst; Fr. Müller hat es als Globulin angesprochen, Schreiber und Senator sprechen von „Müllerschem Eiweisskörper". Als „Nucleoalbumin" wurde die uns interessirende, durch Essigsäure fällbare Substanz erst später von Huppert, von Obermayer, von Ott und von Pichler und Vogt bezeichnet. Sarzin hinwiederum kommt in seiner von Senator veranlassten Dissertation zu der Ansicht, dass es sich in den meisten Fällen um Globulin handelt; A. Jolles fand in einem Falle von Pseudoleukämie im Harn eine durch Essigsäure fällbare Substanz, die er als Nucleohiston betrachtete.

Nach Mörner sind die durch Essigsäurezusatz aus dem Harne isolirten, als „aufgelöstes Mucin" oder „Nucleoalbumin" bezeichneten Substanzen als Verbindungen von Eiweiss mit hauptsächlich Chondroïtinschwefelsäure, in viel geringerem Grade mit Nucleïnsäure und bisweilen auch mit Taurocholsäure anzusehen. Eine vermehrte Ausscheidung von sogen. Nucleoalbumin kommt demnach durch eine vermehrte Eiweissausscheidung und besonders dann zu Stande, wenn sowohl das Eiweiss wie die eiweissfällenden Substanzen in vermehrter Menge ausgeschieden werden.

Inwiefern diese Anschauungen den Thatsachen entsprechen, muss vorläufig dahingestellt bleiben: ob die Substanz im Urin, welche durch Zusatz von Essigsäure in der Kälte eine Trübung bedingt, immer als Nucleoalbumin anzusehen ist, lässt sich jedenfalls zur Zeit noch nicht sicher entscheiden[1]).

1) In allerjüngster Zeit — nach Fertigstellung dieser Arbeit — hat Staehelin (Münch. med. Wochenschr. 1902, No. 34, 26. Aug., S. 1414) seine Untersuchungen über die Natur des durch Essigsäure fällbaren Eiweisskörpers des Urins mitgetheilt.



Ein sicherer Nachweis, dass es sich um sogenanntes Nucleoalbumin handelt, kann nur erbracht werden, wenn man möglichst grosse Harnmengen in einem Pergamentschlauch der Dialyse gegen Wasser aussetzt, bis die Salze entfernt sind. Die weitere Untersuchung erfolgt dann nach den in den bekannten Lehrbüchern der physiologischen Chemie angegebenen Regeln.

Bedient man sich des Zusatzes von Essigsäure und Ferrocyankalium zu einer einzigen Urinprobe, so muss man nach dem Hinzufügen der Essigsäure erst einige Zeit vergehen lassen, ehe man das Ferrocyankalium hinzugiebt; letzteres muss tropfenweise und sehr vorsichtig hinzugesetzt werden, weil nach Hammersten das relative Mengenverhältniss des Reagenzes, des Eiweisses und der Essigsäure, auf das Resultat einwirkt und weil, wie Tardelli nachgewiesen hat, gewisse Salze des Harns auch in geringen Mengen die Reaction beeinflussen können. Oft beobachtete ich den Fehler, dass man zu diesen Untersuchungen viel zu schwache Lösungen von Essigsäure benutzt.

Tritt die Trübung des Urins — wie das gar nicht so selten bei diesen Urinen erfolgt — erst längere Zeit nach dem Essigsäure-Ferrocyankaliumzusatz ein, so ist dieselbe nicht auf echte Albuminurie, sondern eher auf Gegenwart von Nucleoalbumin zurückzuführen.

Wendet man an Stelle der Essigsäure und des Ferrocyankaliums andere Eiweissreactionen an, so erhält man zuweilen auffallende Befunde, auf die ich noch mit einigen Worten hinweisen muss.

Erwärmt man, der bekannten Kochprobe folgend, den Harn allmälig bis zum Aufkochen, so bleibt häufig trotz der starken Essigsäure-Ferrocyankaliumreaction eine Fällung, Trübung oder Opalescenz vollständig aus; der Ungeübte hält den Urin irrthümlicherweise für eiweissfrei; der Fehler erklärt sich dadurch, dass bei der cyklischen Albuminurie der Harn häufig alkalisch reagirt und dass — was immer wieder vergessen wird — alkalischer Urin vor dem Erhitzen mit wenig verdünnter Essigsäure ganz schwach angesäuert werden muss. Weiterhin bekommt man zuweilen bei der Kochprobe mit Zusatz von Essigsäure trotz vorhandenen Eiweisses ein negatives Resultat oder eine zu der Essigsäure-Ferrocyankaliumreaction in gar keinem Verhältniss stehende Fällung, weil der Urin — wohl in Folge von Polyurie — arm an Salzen ist. Derartigen Urinen muss man, um Irrthümer zu vermeiden, vor dem Aufkochen $^1/_{10}$ Vol. gesättigter Kochsalzlösung hinzusetzen.

Bei dem Versuch, das vorhandene Eiweiss durch die Heller'sche Probe zu fällen, erhielt ich in dem unverdünnten Harne wiederholt erst nach einiger Zeit eine schwache Reaction, während der mit Wasser verdünnte Harn fast sofort eine scharf begrenzte deutliche Trübung an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten gab; Controlproben ergaben, dass ein derartiges Verhalten auf die Gegenwart von Nucleoalbumin schliessen lässt.

Von der „Uratwolke" Heller's ist diese Eiweisstrübung dadurch zu unterscheiden, dass sich die letztere bei der Erwärmung nicht völlig auflöst und bei der Verdünnung an Intensität zunimmt, während sich erstere durch Erwärmen oder durch Verdünnen des Harnes zum Verschwinden bringen lässt. In eiweisshaltigen, concentrirten und uratreichen Harnen kann man nach Husche folgendes Verhalten beobachten: die Ei-

Verf. kommt zu dem Resultat, dass im icterischen Harn ein durch Essigsäure fällbarer Eiweisskörper vorhanden sein muss, der nicht den von Mörner nachgewiesenen entspricht. Nach St. steht dieser Eiweisskörper den Globulinen nahe und ist vermuthlich dem durch Essigsäure fällbaren Eiweisskörper der Exsudate ähnlich. „Ob es der gleiche Körper ist und welche Stellung er in der Reihe der Eiweisskörper einnimmt, lässt sich nach den bisherigen Untersuchungen noch nicht entscheiden."



weissscheibe, darüber eine klare Schicht Harn, darüber die Urattrübung und in dieser deutlich als weitere Verdichtung erkennbar die etwa scheibenförmige Nucleoalbumintrübung.

Aus all den angeführten Thatsachen lässt sich folgern, dass für unsere Art der Albuminurie die Verwendung der Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe am meisten zu empfehlen ist; jedenfalls darf man sich mit der Kochprobe als alleinige Eiweissprobe nicht begnügen.

Alle weiteren pathologischen Harnbefunde, die wir bei der cyklischen Albuminurie antreffen können, sollen, um Wiederholungen zu vermeiden, später bei den differential-diagnostischen Betrachtungen, auf die wir zur richtigen Deutung dieser fraglichen Eiweissausscheidungen einzugehen haben, berücksichtigt werden.

Hier sollen zunächst einige Bemerkungen über die Frequenz der cyklischen Albuminurie stattfinden. Absolute, genaue Zahlen über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Art der Eiweissausscheidung lassen sich unmöglich anführen, weil ganz sicher ein grosser Theil der hierher gehörigen Fälle wegen seines symptomlosen Verlaufes nicht zur Untersuchung kommt. Doch hat, entsprechend der grösseren Aufmerksamkeit, welche man in den letzten Jahren den cyklischen Albuminurien entgegengebracht hat, die Zahl der klinischen Beobachtungen eine stetig wachsende Zunahme erfahren: trotzdem herrschen auch heute noch unter den einzelnen Autoren erhebliche Differenzen über die Frequenz dieser Albuminurien. Das verschiedene Ergebniss der Beobachtungen ist m. E. vor allem darauf zurückzuführen, dass sehr viele Aerzte sich mit einer einmaligen Urinuntersuchung begnügen; giebt diese Untersuchung einen normalen Befund, so gilt der Harn als normal. Es bedarf erst keiner längeren Beweisführung, dass ein solches Vorgehen auch nicht den geringsten Anspruch auf Zuverlässigkeit hat. Da sich die Zusammensetzung des Urins und besonders die eventuelle Eiweissmenge innerhalb 24 Stunden wesentlich ändern kann, ist es unter allen Umständen nothwendig, den Patienten anzuweisen, die gesammte Menge des in 24 Stunden entleerten Harns zu sammeln; von diesen gut miteinander gemischten Harnportionen ist eine Probe zur Eiweissuntersuchung zu entnehmen. Schützt diese Art der Untersuchung auch vor gröberen Fehlern, so gestattet sie doch keine genaue Orientirung über die jeweilige Harnbeschaffenheit. Einen genauen Einblick in die Harnzusammensetzung des betreffenden Falles können wir uns nur verschaffen, wenn wir die einzelnen Tagesportionen getrennt untersuchen. Dieses viel umständlichere, dafür aber auch viel sichere Verfahren werden wir bei einer grösseren Clientel gewiss nicht in jedem Falle durchführen können und schliesslich auch nicht durchzuführen brauchen. Nothwendig halte ich dieses zeitraubende Vorgehen nur in Fällen, in denen Eiweiss nachgewiesen ist oder die aus irgend einem Grunde eiweissverdächtig sind; für die erste Untersuchung ist die getrennte Untersuchung des Mittag-, des Abend- und des Morgenurins, 1—2 Stunden nach dem Mittagessen, unmittelbar vor dem Schlafengehen resp. vor dem Aufstehen ausreichend. Enthält der Mittag- und Abendurin kein Eiweiss, so ist in dem Morgenurin auch kein Albumen zu erwarten; jedenfalls darf man sich nie und besonders nie bei Verdacht auf cyklische Albuminurie mit der Untersuchung des Frühurins begnügen; gerade dieser bietet aus später zu berücksichtigenden Gründen die ungünstigsten Verhältnisse für den Nachweis der cyklischen Albuminurie.

Man sollte glauben, dass diese Auseinandersetzungen so banale klinische Thatsachen enthalten, dass man auf eine Besprechung derselben verzichten könnte.

Wenn dem auch so ist, sicher ist jedenfalls, dass in der Praxis sehr häufig gegen



diese Grundregel der Eiweiss- und, was ich nebenbei sagen möchte, auch der Zuckerbestimmung, ausserordentlich oft gefehlt wird. Die heftigsten und unliebsamsten Controversen habe ich wiederholt zwischen Aerzten entstehen sehen, von denen der eine im Gegensatz zum andern Eiweiss resp. Zucker in dem Harn ein und desselben Kranken nachgewiesen hatte. Jeder wollte den Andern eines Irrthums zeihen; thatsächlich hatten beide recht: der Urin enthielt eben bei der einen Untersuchung die pathologische Substanz, bei der anderen nicht; die Prüfungen waren unter verschiedenen, nicht vergleichbaren Bedingungen ausgeführt worden. Es ist klar, dass derartige Widersprüche nicht dazu beitragen können, das Vertrauen der Patienten zu dem Arzt zu bestärken; besonders gefährdet ist natürlich die Achtung vor dem diagnostischen Können des Arztes, der ein negatives Untersuchungsresultat angegeben hatte.

Aber auch trotz genügender Berücksichtigung dieser Untersuchungsanordnung ergeben sich noch genügend Differenzen über die Frequenz der cyklischen Albuminurie. Die auseinandergehenden Ansichten erklären sich aus der Anwendung verschiedener Eiweissproben, — wie viele Irrthümer, besonders für die Ungeübten, sich gerade bei der cyklischen Albuminurie hieraus ergeben können, habe ich bereits oben genügend betont. — Die von den einzelnen Autoren herstammenden Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens der cyklischen Albuminurie sind weiterhin auch garnicht miteinander zu vergleichen, weil das Untersuchungsmaterial der einzelnen Autoren ein verschiedenes gewesen ist, weil bei den Untersuchungen auf die Einwirkung verschiedener äusserer Einflüsse keine Rücksicht genommen worden ist und weil schliesslich aus den einzelnen Mittheilungen nicht immer klar ersichtlich ist, wie weit die unter ganz verschiedenen Namen mitgetheilten Beobachtungen in das Capitel der cyklischen Albuminurie hineingehören.

Was den ersten Punkt betrifft, so ist es ein erheblicher Unterschied, ob man klinisches, bettlägeriges Material zur Beobachtung hat oder ob man an ambulanten Kranken seine Untersuchungen anstellt. Die Bettruhe im Krankenhaus allein genügt, abgesehen von der Fernhaltung aller weiteren Schädlichkeiten, gewisse Formen der cyklischen Albuminurie zu verdecken; hierauf ist es wohl zurück zu führen, dass die aus den Kliniken stammenden Frequenzziffern ziemlich niedrig sind, dass z. B. Heubner seit seiner ersten Veröffentlichung im Jahre 1890 bis zur Veröffentlichung seiner zweiten Schrift im Jahre 1897 ausser zwei durch seine Schüler bekannt gemachten Fällen nur noch 6 Fälle von „reiner" cyklischer Albuminurie, d. h. von Eiweissausscheidungen auf rein functioneller Basis beobachtet hat.

Meine Beobachtungen beziehen sich im wesentlichen auf ambulante Kranke: die Erfahrungen an diesem Material lassen sich nicht vereinbaren mit dem Ausspruch Heubner's: „in der That laufen diese Erkrankungen (rein cyklische Albuminurien) nicht so in Menge umher, dass man, wie Keller meint, in einem Jahre sieben Fälle davon zur Beobachtung bekommen könnte".

Ich habe im Laufe von ca. 10 Jahren über 62 Fälle von cyklischer Albuminurie fortlaufende Aufzeichnungen gemacht: beobachtet habe ich in dieser Zeit eine bei weitem grössere Zahl hierher gehöriger Fälle, meinen Beobachtungen an dieser Stelle lege ich aber nur die Fälle zu Grunde, die längere Zeit in Beobachtung gewesen sind. Diese 62 Fälle stellen nicht alle rein cyklische Albuminurie im Sinne Heubner's dar, sondern beruhen zum Theil auf sicherer anatomischer Grundlage, d. h. beziehen sich auf Fälle von chron. Nephritis mit cyklischer Albuminurie — hiervon später. Jedenfalls gehören m. E. cyklische Eiweissausscheidungen zu den häufigeren Vorkommnissen, wenn man — wie ich das in der Poliklinik stets thue — die Untersuchungen an dem frisch gelassenen Urin anstellt. Hiermit kommen wir zu dem zweiten Moment, das die Vergleichung der angegebenen Procentziffern erschwert. Sind der Untersuchung anstrengende Muskelarbeit, Genuss reichlicher Mahlzeiten,



kalte Bäder, d. h. Momente vorangegangen, welche die Eiweissausscheidung zu beeinflussen imstande sind, so werden wir häufiger Albuminurie zu erwarten haben, als wenn man die Prüfungen unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen anstellt.

Die meisten Angaben über die Frequenz der Albuminurien beziehen sich schliesslich gar nicht auf die Häufigkeit des Vorkommens der cyklischen Albuminurie, sondern befassen sich mit der Frequenz schnell vorübergehender transitorischer Eiweissausscheidung und behandeln diese im Zusammenhang mit der Frage der Existenz der physiologischen Albuminurie; es sind deswegen die Untersuchungen, die von von Noorden und Leube an Soldaten in der Ruhe und nach Dienstübungen ausgeführt worden sind, für die uns augenblicklich beschäftigende Frage nicht verwerthbar. Von späteren Autoren fand Flensburg bei 53 Soldaten Albuminurie, des Morgens bei 2,12 pCt., Mittags bei 8,1 pCt., Abends bei 5 pCt.; bei 54,7 pCt. der Untersuchten zeigte sich überhaupt Albuminurie; Bexelius beobachtete unter 150 Bauern 5 mal transitorische und 2 mal cyklische Albuminurie; Hwass constatirte bei 559 Soldaten in 15,4 pCt. der untersuchten Harne Albuminurie; dieselbe wurde um Mittag und Abend häufiger gefunden als am Morgen, wenn die Versuchspersonen geschlafen hatten.

Viele der in diesen und in anderen Statistiken angeführten Fälle gehören, wie schon erwähnt, sicher nicht in den Rahmen der cyklischen Albuminurie, viele Beobachtungen sprechen nur von Eiweissausscheidungen, erwähnen aber nichts über die Natur des Eiweisskörpers: alle diese Mängel machen es unmöglich, die mitgetheilten Beobachtungen für eine Statistik der cyklischen Albuminurie zu verwerthen. Ebenso wie alle rein transitorischen Albuminurien sind auch die Eiweissausscheidungen der Neugeborenen, der Greise und der Schwangeren aus der Categorie der cyklischen Albuminurie auszuschliessen. Trotz aller dieser Einschränkungen bleibt aber noch eine genügend grosse Zahl von sicheren Fällen für die Gruppe der cyklischen Albuminurie in dem von mir angegebenen Sinne zurück, doch lässt sich auch nicht einmal ein annäherndes Procentverhältniss über die Frequenz dieser Zustände angeben. Auch meine daraufhin gerichteten methodischen Untersuchungen, die ich an je 50 Männern, Frauen und Kindern der Poliklinik des Augusta-Hospitals ohne Rücksichtnahme auf die vorliegende Erkrankung anstellte, können nach dieser Richtung hin nicht viel beweisen. Die Zusammensetzung des Materials bei diesen Untersuchungen ist von viel zu grossen Zufällen abhängig; die zeitraubenden Einzeluntersuchungen — jedesmal werden die getrennten, innerhalb von 24 Stunden entleerten Urinportionen untersucht — erschweren eine genügend lange fortgesetzte Controle. Dazu kommt, dass sich ein Theil der Kranken — die ja unausgewählt, wie sie der Tag brachte, mit Urin zur Untersuchung bestellt wurden — der Beobachtung entzieht. Ohne deswegen weitgehende Schlüsse aus diesen Untersuchungen ziehen zu wollen, ist es doch vielleicht von Interesse, in beistehender Tabelle das Resultat derselben mitzutheilen.

	Anzahl der untersuchten Fälle	Isolirte cyklische Albuminurie	Combination von cyklischer und echter Albuminurie	Cyklische Formen isolirter echter Albuminurie
Männer . . .	50	1	1	—
Frauen . . .	50	2	1	—
Kinder . . .	50	6	2	1

Die einzelnen Befunde werden mindestens an 2 Tagen controlirt, viele darunter aber weit häufiger; Schlüsse sind natürlich nur nach wiederholten Untersuchungen erlaubt.



So leicht es nun ist, unter Innehaltung der oben besprochenen Versuchsanordnung an der Hand einer exacten Urinuntersuchung die Diagnose auf cyklische Albuminurie zu stellen, so schwer ist es, in vielen Fällen zu ermitteln, **wodurch** die Harnanomalie bedingt ist. Das ist aber die wichtigste an den Diagnostiker zu stellende Anforderung, weil erst mit dieser Entscheidung Prognose und Therapie bestimmt werden können.

Um über die vorliegende Störung ins Klare zu kommen, muss man zunächst entscheiden, ob es sich um eigentliche Albuminurie oder um Nucleoalbuminurie handelt.

Wie Obermayer fiel auch mir es auf, dass das Nucleoalbumin bei der Scharlachnephritis, ebenso wie bei anderen Formen des Morb. Brightii nur in sehr geringen Mengen und nur in vereinzelten Fällen zur Beobachtung kommt, und wie Osswald fand auch ich gerade bei der cyklischen Albuminurie besonders grosse Mengen von Nucleoalbumin entweder isolirt oder neben echtem Albumin. Mit v. Noorden und Osswald sehe auch ich in dem häufigen Nebeneinandervorkommen beider Eiweisskörper keinen blossen Zufall mehr. Ob diese Nucleoalbuminurie wirklich etwas Physiologisches ist, wie Senator, v. Jaksch, Mörner, Ott u. a. annehmen, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls kann ich die Angaben von Kraus bestätigen, dass es sehr viele Menschen giebt, welche auch nach anhaltender, besonders starker Muskelanstrengung keine Nucleoalbuminurie bekommen, und sicher lassen sich verschiedene Beobachtungen dafür anführen, dass die Nucleoalbuminurie eine pathologische Erscheinung ist. Natürlich haben wir augenblicklich nur die renale Nucleoalbuminurie im Sinne; dass es auch eine vesicale Form der Nucleoalbuminurie giebt, muss nach den Untersuchungen von Obermayer und von Pichler und Vogt als gesichert angesehen werden. Dass indessen in unseren Fällen cyklischer Eiweissausscheidung die Quelle für das Harnnucleoalbumin nicht in der Blase, sondern in der Niere zu suchen ist, geht besonders klar hervor aus dem Fehlen von Blasenepithelien und Rundzellen im Sedimente des centrifugirten Urins.

Für die zweite Frage, worin die Nierenveränderungen bei der renalen Nucleoalbuminurie zu suchen sind, giebt uns meiner Ansicht nach die richtigste Antwort das Studium der Fälle von renaler Nucleoalbuminurie, von denen pathologisch-anatomische Untersuchungen vorliegen. Obermayer wies in 32 Fällen von Icterus ausnahmslos mehr oder weniger grosse Mengen Nucleoalbumin nach, und zwar war, wie dieser Autor ausdrücklich hervorhebt und wie aus der Mannigfaltigkeit der zur Untersuchung gekommenen Fälle hervorgeht, dass Auftreten dieses Eiweisskörpers nur von dem Icterus als solchem, nicht von der den Icterus begleitenden Erkrankung abhängig. Auch ich fand in zahlreichen Fällen



von Icterus Nucleoalbumin, allerdings nicht so regelmässig wie Obermayer; jedenfalls kommt es beim Icterus häufig zur Nucleoalbuminurie renalen Ursprungs. Die mikroskopische Untersuchung der icterischen Niere hat nun nach Untersuchungen von Moebius und Langhans Veränderungen an dem Nierenepithel ergeben, und es liegt nahe, diese als Veranlassung für die Nucleoalbuminausscheidung anzusehen. Allerdings macht Obermayer gegen diese Annahme ein Bedenken geltend: da nach Paijcull das Gallenmucin ein Nucleoalbumin ist, wäre es möglich, dass beim Icterus nicht nur Gallenfarbstoff und Gallensäure resorbirt werden, sondern auch dieser Eiweisskörper, der dann durch die Nieren wieder ausgeschieden wird. Doch muss man, wie Obermayer mit richtiger Kritik anführt, selbst wenn sich diese Annahme bestätigen sollte, dennnoch einen Theil des ausgeschiedenen Nucleoalbumins als aus der Niere stammend betrachten. Obermayer begründet dies durch Beobachtungen, die er bei reichlicher Einverleibung nierenreizender Substanzen, wie Pyrogallol, Naphthol, Sublimat gemacht hat. Nach den über die Wirkungen dieser Mittel vorliegenden Untersuchungen und gestützt auf die Nierenveränderungen bei Diphtherie, bei Pneumonie und Typhus kommt Obermayer zu der Ansicht, dass die renale Nucleoalbuminurie durch Schädigungen der Nierenepithelien, insbesondere der Medullaris bedingt wird. Liegen nun auch für die Fälle von isolirter cyklischer renaler Nucleoalbuminurie zur Zeit noch keine pathologisch-anatomischen Befunde vor, so dürfen wir wohl doch analoge Störungen in den Nieren auch bei unseren Harnbefunden voraussetzen. Dafür sprechen meiner Meinung nach auch einige klinische Beobachtungen. Hierher möchte ich vor allem eine Erfahrung Dr. Foltaneck's rechnen, die Obermayer erwähnt. Nach dieser Mittheilung, deren Inhalt auch von Osswald bestätigt wird, findet man ungefähr in der 3. Woche der Scarlatina, gleichgiltig, ob sich eine Nephritis einstellt oder nicht, im Harn auf Essigsäurezusatz eine intensive Trübung. Bei abklingender acuter Nephritis habe auch ich wiederholt zuletzt noch allein Nucleoalbumin nachweisen können, und ebenso habe ich, wie auch von Noorden die Erfahrung gemacht, dass in den Fällen intermittirender Albuminurie zuweilen zuerst das Eiweiss und später erst das Nucleoalbumin aus dem Harne schwindet. Alle diese Befunde drängen doch zu der Annahme, dass die renale Nucleoalbuminurie — und besonders eine, die zur Abscheidung grösserer Mengen dieses Eiweisskörpers führt — eine pathologische Erscheinung ist; natürlich muss dieselbe in wiederholten Untersuchungen nachgewiesen sein. Mit Madsen möchte ich annehmen, dass eine unter diesen Bedingungen nachgewiesene Nucleoalbuminurie und zwar auch eine cyklischen Charakters auf die ersten Stadien einer Nierenreizung hinweist.

In der Mehrzahl der Fälle haben wir es nun bei der cyklischen Albuminurie nicht mit einer isolirten Nucleoalbuminurie, sondern mit

einer gleichzeitigen echten Albuminurie zu thun. Häufig wechselt der Befund, so dass zu der einen Stunde nur Nucleoalbumin, zu der anderen Nucleoalbumin und Serumalbumin und Globulin ausgeschieden wird. Rein cyklische Nucleoalbuminurien fand ich unter meinen gesammteu 62 Fällen nur 6 mal; die Mehrzahl der Beobachtungen betrifft Fälle mit combinirter Ausscheidung von Nucleoalbumin und echtem Albumin. Fälle von isolirter echter cyklischer Albuminurie — ohne Nucleoalbuminurie — fand ich unter dem angegebenen Beobachtungsmaterial 8 mal.

Ist es nun schon von eminenter Bedeutung, die vesicalen und die renalen Formen der cyklischen Nucleoalbuminurie auseinanderzuhalten, so ist es von ganz besonderer fundamentaler Wichtigkeit, zwischen einer cyklischen Albuminurie extrarenaler und renaler Natur zu unterscheiden.

Natürlich sind von unseren Besprechungen die extrarenalen Formen von vornherein auszuschliessen. Diese Differenzirung hat nicht nur einen theoretischen Werth, sondern eine grosse praktische Bedeutung, da gerade die durch Krankheiten der Harnwege und Genitalorgane hervorgerufenen Albuminurien, wie auch Guyon in seinem klassischen Werke über die Harnwege betont, durch den passageren Charakter der Eiweissausscheidung ausgezeichnet sind. Allerdings finden wir bei dieser Art von Albuminurien mehr einen rein transitorischen und intermittirenden als einen direct cyklischen Verlauf. Doch wirft auch Stokvis in einem sehr lehrreichen Vortrage „Ueber die Albuminurie mit Rücksicht auf die Lebensversicherung" die Frage auf, ob es genügend erforscht ist, ob nicht die Mehrzahl der Fälle sogenannter physiologischer Albuminurie identisch ist mit extrarenalen Eiweissausscheidungen. Jedenfalls ist das Procentverhältniss der letzteren zu den sog. physiologischen Albuminurien ein sehr hohes; dasselbe betrug in den Beobachtungen von Zeehuisen, der an 3—4 aufeinander folgenden Tagen den Urin von 144 gleichaltrigen, unter denselben Bedingungen lebenden Durchschnittspersonen untersuchte, 60 pCt., bei den Untersuchungen v. Noorden's sogar 68 pCt. In dem erwähnten Vortrage von Stokvis finden wir auch eine ganze Reihe von diagnostischen Irrthümern angegeben, die illustriren, wie leicht Verwechselungen der extrarenalen und der renalen Albuminurie vorkommen können. Täuschungen nach dieser Richtung sind, wie auch Stokvis mit aller Schärfe betont, nur zu vermeiden, wenn wir uns durch eine eingehende mikroskopische Untersuchung über die Beschaffenheit des Urinsedimentes Aufklärung verschaffen. Epithelien der Blasen- und Harnröhrenschleimhaut, Rundzellen, Spermatozoen, Schleimfäden etc. bei Abwesenheit der bekannten, auf eine Nierenerkrankung zu beziehenden Formelemente lassen natürlich auf eine extrarenale Albuminurie schliessen.

Haben wir nun auf Grund einer einwandsfreien Untersuchung den Nachweis erbracht, dass es sich um eine cyklische Albuminurie renalen Ursprungs handelt, so müssen wir der zweiten Frage nach der klinischen Bedeutung dieser Eiweissausscheidung näher treten.

Bevor ich auf die Momente eingehe, welche im Stande wären, diese für Prognose und Therapie so bedeutungsvolle Frage zu entscheiden, sei es mir zunächst gestattet, aus dem von mir gesammelten Material einige allgemeine, im Wesentlichen die Statistik betreffenden Angaben hervorzuheben.

Von einer ausführlichen Mittheilung der Krankengeschichten sehe ich ab, ebenso verzichte ich auf eine eingehende Darstellung des schon so oft beschriebenen Krank-

heitsbildes; von Interesse für uns sind lediglich die Schlussfolgerungen, die ich aus meinen Befunden habe ziehen können, resp. eine kritische Gegenüberstellung der von mir gemachten Beobachtungen.

Sämmtliche 62 Fälle meiner Beobachtung betreffen kranke Personen, 18 derselben nahmen ärztliche Hilfe in Anspruch wegen acuter Erkrankungen, und zwar lag 7 mal Angina lacunaris vor — an 2 dieser Fälle schloss sich Gelenkrheumatismus an —, 7 mal bestanden acute Magendarmstörungen, 2 mal Influenza, 2 mal Parotitis, bei den übrigen 44 Patienten handelte es sich um chronische Störungen, und zwar bestanden zur Zeit der Consultation in 14 Fällen Chlorose, in 2 Fällen Herzfehler, in 3 Fällen Lungentuberculose, in 8 Fällen Atonia gastro-intestinalis, in 17 Fällen bestanden Zeichen von Anämie und Neurasthenie, z. T. vergesellschaftet mit typischer Migräne oder mit juvenilem Erbrechen.

Bei 3 Patienten waren die Beschwerden, welche geäussert wurden, lediglich auf die Krankheit zu beziehen, welche die Patienten zum Arzt geführt hatte; directe von der Albuminurie abhängige Symptome waren in diesen Fällen nicht vorhanden. Bei den übrigen Kranken traten mehr oder weniger in den Vordergrund: 1. Störungen des Allgemeinbefindens und des Nervensystems, Müdigkeit, Eingenommensein des Kopfes, Ohnmachten, Schwindelgefühl, Herzklopfen. 2. Erscheinungen von Seiten der Verdauungsorgane, Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Aufstossen, Erbrechen, Verstopfung; wiederholt wurde über vorausgegangene Halsschmerzen und über Nasenbluten geklagt.

Von den Patienten standen

im	Alter	von	3—5	Jahren . .	4
„	„	„	5—10	„ . .	16
„	„	„	10—15	„ . .	22
„	„	„	15—20	„ . .	12
„	„	„	20—25	„ . .	6
„	„	„	29	„ . .	1
„	„	„	32	„ . .	1

Mit Rücksicht auf das Geschlecht war keine bestimmte Bevorzugung festzustellen; in 33 Fällen betraf die Erkrankung Mädchen, in 29 Fällen Knaben resp. junge Männer.

Aetiologisch sind die Fälle, welche der acuten Erkrankung wegen zur Consultation kamen, klar. Lässt sich auch nicht beweisen, ob die cyklische Albuminurie bei den vorliegenden Fällen mit dem acuten Leiden direct zusammenhängt, so waren doch die zur Zeit der Beobachtung constatirten Krankheiten, Angina, Influenza, Gastro-Enteritis etc. genügend zur Erklärung des Harnbefundes.

Die Mehrzahl der an chronischen Krankheiten leidenden Patienten gab in ihrer Anamnese an, dass sie Scharlach, Diphtherie, Influenza, Masern überstanden hätte, doch lagen diese Infectionskrankheiten zum Theil 5—10 Jahre und noch länger zurück, so dass es fraglich erscheint, wie weit dieselben ätiologisch für das Bestehen der cyklischen Albuminurie verantwortlich gemacht werden konnten.

Die hier angegebenen Beobachtungen stimmen im Allgemeinen mit den Mittheilungen anderer Autoren überein. Von den aufgezählten Symptomen erregen am meisten den Verdacht auf das Bestehen der cyklischen Albuminurie anhaltende Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafsucht, Uebelkeit, Erbrechen, Nasenbluten; anamnestisch sind vorausgegangene Infectionskrankheiten und vor Allem die Angaben einer früher überstandenen acuten Nephritis von Wichtigkeit, auch auf die eventuell kurze Zeit vor der Untersuchung empfundenen, aber wenig beachteten Halsschmerzen (Angina) möchte ich die Aufmerksamkeit lenken. Die Angaben der verschiedenen Autoren, W. Gull, Merley, Ott u. A., dass die cyklische Albuminurie am häufigsten zwischen dem 15.—25. Lebensjahre zur Beobachtung kommt, stimmen mit meinen Erfahrungen nicht

ganz überein; ebenso wie Heubner fand auch ich eine Bevorzugung des Kindesalters, der zu Folge 42 Fälle unter dem 15. Lebensjahre standen. Jenseits des 30. Lebensjahres wird hie cyklische Albuminurie bedeutend seltener; unter 56 Fällen seiner Zusammenstellung fand Heubner nur 3, welche über 30 Jahre alt waren; ein Patient Pavy's war 45 Jahre alt.

Die besonders von Sternberg betonte Beziehung der cyklischen Albuminurie zur Chlorose habe ich in vielen Fällen zu constatiren Gelegenheit gehabt. Ob ein causaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Affectionen besteht, lasse ich dahingestellt.

So werthvoll nun auch die genannten subjectiven Beschwerden unter Umständen für die richtige Deutung der cyklischen Albuminurie werden können, für die Diagnose haben dieselben nur eine beschränkte Bedeutung. Das einzig verlässliche diagnostische Zeichen ist die chemische und mikroskopische Untersuchung des Urins. Häufig giebt diese allein nicht nur Aufschluss über das Bestehen einer cyklischen Eiweissausscheidung, sondern gleichzeitig auch über den Charakter derselben, d. h. über die Frage, ob dem Leiden eine organische Nierenläsion oder eine rein functionelle Störung zu Grunde liegt.

Dass bei ausgesprochener Nephritis die Eiweissausscheidungen einen cyklischen Verlauf zeigen können, der dadurch charakterisirt ist, dass das Albumen bei dem Uebergang von der aufrechten Körperstellung in die Horizontallage völlig schwindet und bei der ersteren Stellung erhebliche Schwankungen von relativ starkem Eiweissgehalt bis zum vollständigen Schwinden desselben zeigt, ist schon seit langer Zeit bekannt und in vielen Arbeiten von Johnson, von Senator (l. c.), von Ewald u. a. besprochen worden. Der Urinbefund (der Nachweis der charakteristischen Formelemente), gleichzeitig bestehende Herzhypertrophie, erhöhte Spannung des Pulses, eine pathognostische Affection der Retina etc. lenken die Diagnose in die richtige Bahn und ermöglichen es, sichere Fälle echter Nephritis, die unter den Erscheinungen der cyklischen Albuminurie verlaufen, ohne Schwierigkeiten zu erkennen.

Auch unter meinen 62 Fällen finden sich 3, bei denen zweifellos eine chron. Nephritis besteht und die den oben geschilderten typischen cyklischen Verlauf zeigen. Auffallender Weise besteht bei zweien von diesen Kranken Syphilis und zwar in dem einen Falle eine erworbene, in dem anderen, ein junges Mädchen von 19 Jahren betreffenden Falle, eine ererbte.

Schon die geringe Zahl von 3 Beobachtungen unter 62 Fällen zeigt, wie selten die Erscheinungen der cyklischen Albuminurie so ausgesprochen sind, dass man zweifellos eine Nephritis diagnosticiren darf. Soll man alle die übrig bleibenden Fälle auf rein functionelle Störungen zurückführen, oder sind wir berechtigt, eine Nephritis anzunehmen, auch wenn die bekannten Symptome derselben, besonders die consecutiven Organveränderungen nicht nachweisbar sind? Mit anderen Worten, ist es überhaupt erlaubt, eine functionelle cyklische Albuminurie anzunehmen, oder gehören alle diese Fälle, wie Johnson, Senator, Kraus, Osswald, Keller u. a. annehmen, in das Gebiet der chron. Nephritis?

Die richtige Antwort auf diese Frage werden wir erhalten, wenn wir prüfen, wie weit der Befund in unseren zweifelhaften Fällen von



cyklischer Albuminurie den für Nephritis charakteristischen Symptomen entspricht.

In erster Linie ist hier zu berücksichtigen das Ergebniss der Urinuntersuchung und zwar vor allem das der mikroskopischen Untersuchung desselben und speciell der Nachweis von Harncylindern. Die Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens derselben bei der cyklischen Albuminurie gehen weit auseinander. Keller giebt an, dass er in allen Fällen von cyklischer Albuminurie Harncylinder gefunden hat, ebenso waren in den Fällen Osswald's wiederholt und reichlich hyaline, einige Male auch epitheliale Cylinder mit verfetteten Epithelien nachweisbar; dagegen konnte Pribram trotz Jahre lang fortgesetzter Untersuchung 15 diesbezüglicher Kranken niemals im centrifugirten Harn morpholische Elemente aus der Niere nachweisen, und ebenso haben Tewes, Stephan, Heubner u. a. trotz genauester Untersuchung in einer Reihe von Fällen diese Formelemente vermisst. Meine eigenen Beobachtungen zeigen ebenfalls ein wechselndes Verhalten; in 29 Fällen fanden sich besonders zur Zeit der stärksten Albuminurie so oft und so viel hyaline und zum Theil auch epitheliale Cylinder, dass von einer blossen Zufälligkeit nicht die Rede sein konnte; auffallend war aber auch bei vielen dieser Kranken ein häufiger Wechsel des Befundes, demzufolge die Formelemente an einigen Tagen nicht gefunden werden konnten; bei den übrigen 32 Fällen aber fiel die genaueste, oft wiederholte Untersuchung des centrifugirten Harnes vollständig negativ aus. Es fragt sich nun, wie weit dem Auftreten der Harncylinder eine specifische Bedeutung zukommt, wie weit dasselbe auf krankhafte Veränderungen in den Nieren schliessen lässt, resp. ob das Fehlen dieser morphologischen Elemente dazu berechtigt, organische Nierenveränderungen auszuschliessen.

Ueber diese praktisch höchst bedeutungsvollen Fragen ist in den letzten Jahren wiederholt gearbeitet worden.

Die Frage, ob etwa Cylindrurie ein normales Vorkommen ist, hat neuerdings Radomysky aufgeworfen und dahin beantwortet, dass im Harne ganz Gesunder auch nach Centrifugiren niemals Cylinder gefunden werden. Henle dagegen fand diese Gebilde nicht nur im Harn der kranken, sondern auch der gesunden Nieren. Glaser wies nach, dass in frisch entleertem, eiweissfreiem Urin normaler Menschen sich häufig Cylinder vorfinden, und dass schon geringe toxische Einflüsse (Alkoholgenuss) hinreichen, diese Formelemente in reichlicher Zahl auftreten zu lassen. Nothnagel fand Cylinder im eiweissfreien Harn Icterischer, Burkart, Fischel und Kobler beobachteten bisweilen Cylinder bei Magen- und Darmzuständen acuter und subacuter Natur, ferner bei Obstipation, ohne dass diese Symptome immer mit Albuminurie einhergingen. Müller, der den Einfluss des Radfahrens auf den Urin studirte, hat an 8 trainirten und 4 untrainirten Radfahrern, bei denen vor der Fahrt mit einer Ausnahme niemals Eiweiss nachzuweisen gewesen war, nach der Fahrt in 17 Fällen neben Eiweiss eine grosse Menge hyaline und zum Theil auch mit deutlichen Nierenepithelien besetzte, granulirte und sogar echte Epithelialcylinder gefunden. Da die Urinanomalien nach Verlauf weniger Tage vollständig verschwanden, und da auch während per Cylindrurie alle weiteren Krankheitserscheinungen fehlten, glaubt Müller, diese

Veränderungen zu den „physiologischen“ Albuminurien zählen zu müssen. Péhu hält die granulirten Cylinder charakteristisch für die epitheliale Nephritis; den übrigen Arten von Cylindern, zumal den am häufigsten und in der Regel bei Circulationsanomalien angetroffenen hyalinen Cylindern kommt nach dem Verfasser eine specifische Bedeutung in demselben Maasse nicht zu.

Nach Welander lässt das Vorhandensein eines oder einiger hyaliner oder feinkörniger Cylinder noch nicht auf eine krankhafte Veränderung in den Nieren schliessen.

Nimmt jedoch die Menge der Cylinder zu oder werden sie mit Blut oder Epithelcylindern vermischt, so ist eine zunehmende Reizung der Nieren vorhanden. Erwähnenswerth ist schliesslich noch die Angabe von Jaksch: „Mir sind solche Gebilde (hyaline Harncylinder) zu wiederholten Malen in Harnen begegnet, bei welchen nach dem weiteren Verlauf der Krankheit jede Nierenaffection ausgeschlossen war, und ich möchte deshalb hier davor warnen, aus ihrem Auftreten eine Nierenaffection oder vielleicht gar eine Nephritis diagnosticiren zu wollen. Die Warnung ist um so berechtigter, als durch Beobachtungen von M. Huppert (cit. bei Jaksch) gezeigt wurde, dass Harne, welche nach epileptischen Anfällen entleert wurden, nebst Eiweiss häufig hyaline Cylinder enthalten, dass also Eiweiss und Cylinder vorübergehend in Fällen auftreten können, in denen jede entzündliche Veränderung der Nieren ausgeschlossen ist.“ Ebenso betont auch Senator, dass hyaline Cylinder ganz unzweifelhaft vorkommen in Zuständen, bei welchen von einer Entzündung nicht im Entferntesten die Rede sein kann, wie bei Stauung in der Niere, bei (reiner) Amyloidentartung, in Fällen sogenannter „dyskrasischer“ Albuminurie, bei denen irgend ein abnormer Zustand überhaupt nicht nachweisbar ist und endlich bei der Albuminurie der Neugeborenen.

Demgegenüber erkennt Greene das normale Vorkommen hyaliner Cylinder ebenso wenig an wie das Vorkommen einer physiologischen Albuminurie. Beide Befunde weisen hin auf eine Veränderung der Nieren.

Die kurze Auslese aus der Literatur dürfte genügen, um die sich widersprechenden Ansichten über die Bedeutung der Harncylinder zu kennzeichnen. Meine eigenen Erfahrungen lassen sich dahin zusammenfassen, dass der vorübergehende Befund eines oder einiger weniger hyaliner Cylinder im centrifugirten Harnsedimente keine Schlüsse über das anatomische Verhalten der Nieren gestattet; findet man dagegen constant mehr oder weniger zahlreiche Harncylinder, so ist man selbst bei Abwesenheit von Eiweiss im Urin berechtigt, an Circulationsstörungen oder Reizzustände in den Nieren zu denken. Beobachtet man Cylinder im albumenfreien Urin, so muss der Urin öfters genau untersucht werden, da zuweilen, wie Daiber mit Recht hervorhebt, Eiweiss erst nachträglich in demselben auftritt. Die Auffindung von Harncylindern ist daher nie als gleichgiltiger klinischer Befund anzusehen, um so weniger, je häufiger und je zahlreicher die hyalinen Cylinder angetroffen werden.

Ich bin hier auf die klinische Bedeutung der hyalinen Harncylinder besonders ausführlich eingegangen, weil von verschiedenen Seiten dem Auftreten derselben eine ganz besonders grosse Bedeutung beigelegt wird für die Entscheidung der Frage, welche Störung der cyklischen Albuminurie zu Grunde liegt. Halten wir uns nach unseren Auseinandersetzungen nun auch für berechtigt, in den Fällen von cyklischer Albuminurie,



in denen wir wiederholt und reichlich hyaline Cylinder — epitheliale Cylinder habe ich in den zweifelhaften Formen meiner Beobachtung nie angetroffen — nachweisen können, eine stärkere Circulationsstörung oder einen Reizzustand in den Nieren anzunehmen, so lässt sich umgekehrt — wie Leube besonders bemerkt — das Fehlen von Harncylindern im Sediment bei bestehender Albuminurie nicht sicher gegen die Annahme einer (latenten) chronischen Nephritis verwerthen. Gelingt es trotz eifrigsten Suchens nicht, im centrifugirten Harn Cylinder nachzuweisen, so bleibt die klinische Stellung dieser Fälle cyklischer Albuminurie zweifelhaft, so lange es nicht möglich ist, durch anderweitige Urinbefunde oder durch consecutive Organveränderungen den Fall sicher zu stellen.

Andere Urinveränderungen als Albuminurie und eventuelle Cylindrurie sind aber bei der cyklischen Albuminurie häufig überhaupt nicht nachweisbar. Findet man Cylinder in dem centrifugirten Harn; so lassen sich gewöhnlich auch Epithelialzellen nachweisen, dagegen fehlen in den Fällen renaler cyklischer Albuminurie, bei denen keine Cylindrurie besteht, meist auch alle anderen morphologischen Nierenelemente.

Die weitere Beschaffenheit des Urins bei diesen fraglichen Eiweissausscheidungen zeigt kein constantes Verhalten; Reaction, specif. Gewicht, Harnmenge und besonders Albuminmenge wechseln so oft und so rasch, dass die jeweiligen Befunde nur mit der grössten Vorsicht aufgenommen werden dürfen.

Um sicher zu sein, dass der Harn nicht durch Beimengungen verunreinigt werde, habe ich denselben zu wiederholten Malen und bei verschiedenen Patienten mit dem Katheter entleert; nie habe ich einen Unterschied mit dem Befunde des spontan entleerten Urins feststellen können.

Die Reaction, das specif. Gewicht und die Harnmenge gaben kein diagnostisches Hilfsmittel an die Hand, die Natur der Erkrankung zu erkennen.

Die Acidität des Harns zeigte im Laufe des Tages — abgesehen von den Mahlzeiten — bei annähernd gleicher gemischter Ernährung — noch andere individuell sehr verschiedene Schwankungen; die Reaction der Urinmenge, die Eiweiss enthielt, war auffallend häufig alkalisch. Eine Zunahme der alkalischen Reaction zeigte der Harn häufig in den Vormittagsstunden, eine Beobachtung, die von Quincke auch an ganz gesunden Individuen gemacht worden ist. Die Quantität des innerhalb 24 Stunden gelassenen Harnes variirte zwischen 700 bis 2000 ccm, die Farbe des Urins war bald etwas dunkler, bald etwas heller, entsprechend der Harnmenge. Das specif. Gewicht schwankte zwischen 1004—1026.

Von verschiedenen Autoren wurde der periodisch eiweisshaltige Urin als concentrirter, als Stauungsharn bezeichnet; er sollte regelmässig Harn-

säure absetzen und abnorm reichlich Oxalsäure enthalten, auch Harnstoff und Phosphorsäure sollten vermehrt sein. Ich kann Kraus nur beistimmen, wenn er diesen Angaben gegenüber bemerkt: „Alles dieses kann aber höchstens für einzelne Fälle richtig sein.“ Eine Verallgemeinerung dieser Befunde auf alle Fälle der cyklischen Albuminurie ist jedenfalls ausgeschlossen.

Die grössten Schwankungen zeigte die Eiweissmenge; in der Mehrzahl der mitgetheilten Fälle wurde der Albumingehalt nur approximativ bestimmt, oft wurde derselbe nur nach einer stärkeren oder geringeren Trübung geschätzt. Eine Anzahl älterer Untersuchungen ist weiterhin deswegen nicht zu benutzen, weil dieselben nur procentische Eiweissbestimmungen enthalten ohne Rücksicht auf die Diurese und das specif. Gewicht. Wie leicht hieraus irrthümliche Schlussfolgerungen entstehen können, zeigen folgende Berechnungen, die Osswald anführt: Pavy glaubte, durch procentische Eiweissbestimmungen gefunden zu haben, dass nach dem Frühstück eine Steigerung der Albuminurie zu constatiren sei, während von Noorden und später Neumann durch Berechnung der absoluten Eiweissmenge aus Pavy's Angaben den Nachweis führen konnten, dass im Gegentheil nach der Mahlzeit weniger Albumin ausgeschieden worden war.

Meine eigenen, mit Esbach's Albuminimeter angestellten quantitativen Eiweissbestimmungen ergaben zunächst in vielen Fällen von cyklischer Albuminurie weit grössere Eiweissmengen, als von anderen Beobachtern gefunden worden sind. Während beispielsweise bei den 15 diesbezüglichen Kranken Pribam's die Albuminurie nur bis zu 1 pM. stieg und andere Autoren oft nur bis 0,4 pM. Albumen beobachteten, konnte ich in 8 Fällen meines Beobachtungsmaterials Eiweissmengen von 4—5—9 pM. nachweisen, bei einem meiner Fälle stieg die Albuminurie sogar auf 1,5 pCt. Von den übrigen Kranken zeigten 20 eine Albuminurie von 1—2, 5 pM., in 10 Fällen hielt sich die Albuminurie zwischen 0,5—1 pM; bei 11 weiteren Kranken lag die Eiweissmenge unter 0,5 pM., bei den übrigbleibenden 12 Kranken konnten quantitative Eiweissbestimmungen nicht vorgenommen werden. Die hier angegebenen Zahlen enthalten die Eiweissmengen zur Zeit der stärksten Albuminurie, das specifische Gewicht der eiweisshaltigen Urine zeigte keine oder nur ganz geringe Abweichungen gegenüber den in den eiweissfreien Harnen gefundenen Werthen. In wenigen Fällen ging der grössere Eiweissgehalt einher mit geringer Urinmenge und höherem specifischen Gewicht, in den meisten Fällen zeigte das specifische Gewicht der eiweisshaltigen Urine keine oder nur unwesentliche Abweichungen gegenüber den in den eiweissfreien Urinen gefundenen Werthen; ebenso waren die Schwankungen bezüglich der Urinmenge in den einzelnen Tagesportionen unwesentlich.

Die Untersuchungen wurden natürlich zu wiederholten Malen an verschiedenen Tagen, zuweilen Monate, selbst Jahre hindurch controlirt. Ganz besonders interessant bei diesen Beobachtungen ist nun der rasche Wechsel der gefundenen Eiweissmengen in den einzelnen Harnportionen: vielmals konnte ich feststellen, dass Patienten, die auf der Höhe der Eiweissausscheidung eine Albuminurie von 8—9 pM. zeigten, in dem 1—2 Stunden später entleerten Urine nur noch geringe Mengen Eiweiss ausschieden und zwar ohne eine wesentliche Aenderung des specifischen Gewichtes in den verschiedenen Urinportionen. Ein ca. 4 Jahre lang beobachteter Fall, der ein



chlorotisches Mädchen mit allgemein nervösen Beschwerden im Alter von 12—16 Jahren betrifft, dürfte am besten dieses Verhalten illustriren:

Datum	1. März 1899	3. März	15. März	19. März
Tageszeit:				
7—8 Uhr früh:				
Harnmenge	200 ccm	180 ccm	140 ccm	160 ccm
Spec. Gewicht	1014	1012	1014	1012
Eiweissgehalt	—	—	Opalescenz	—
Mikrosk.Harnbef.	—	—	Ganz vereinzelte hyaline Cylinder	—
10 Uhr früh:				
Harnmenge	280 ccm	200 ccm	270 ccm	240 ccm
Spec. Gewicht	1012	1014	1014	1012
Eiweissgehalt	1,0 pM.	0.5 pM.	2 pM.	Opalescenz
Mikrosk.Harnbef.	spärl.hyal.Cyl.	hyal. Cylinder	hyal. Cylinder	—
12—1 Uhr:				
Harnmenge	220 ccm	180 ccm	200 ccm	290 ccm
Spec. Gewicht	1012	1014	1012	1010
Eiweissgehalt	8 pM.	3 pM.	9 pM.	0.5 pM.
Mikrosk.Harnbef.	hyal. Cylinder	hyal. Cylinder	hyal. Cylinder	—
2—3 Uhr:				
Harnmenge	190 ccm	260 ccm	170 ccm	200 ccm
Spec. Gewicht	1012	1010	1014	1012
Eiweissgehalt	Opalescenz	1.0 pM.	0,5 pM.	Opalescenz
Mikrosk.Harnbef.	—	—	—	—
5 Uhr:				
Harnmenge	280 pM.	280 ccm	200 ccm	260 ccm
Spec. Gewicht	1012	1012	1010	1014
Eiweissgehalt	1,5 pM.	1 pM.	Opalescenz	2 pM.
Mikrosk. Befund	hyal. Cylinder	—	—	hyal. Cylinder
8 Uhr:				
Harnmenge	200 ccm	250 ccm	260 ccm	200 ccm
Spec. Gewicht	1012	1012	1012	1016
Eiweissgehalt	0,5 pM.	2.5 pM.	1,0 pM.	—
Mikrosk. Befund	—	hyal. Cylinder	—	—

Die in derselben Weise während der ganzen Beobachtungszeit in kleineren und grösseren Intervallen fortgesetzten Untersuchungen ergaben dieselben Resultate.

Zur Erklärung für das Zustandekommen eines so eigenthümlichen Wechsels sind die verschiedensten Momente herangezogen worden. Einzelne Autoren, unter anderen Stewart und Vanderpoel sahen sich veranlasst, die von Nierenerkrankungen, allgemeinen Circulationsstörungen etc. unabhängigen Albuminurien dieser Art in verschiedene Gruppen einzutheilen; es würde mich zu weit führen, wollte ich auf alle diese Angaben einzeln eingehen; durch fortgesetzte Beobachtungen hat sich ergeben, dass keine der vorgeschlagenen Classificirungen Anspruch auf allgemeine Giltigkeit erheben darf. Der Verlauf dieser Erkrankung zeigt eine viel zu grosse Unregelmässigkeit, als dass es möglich wäre, die einzelnen Symptomencomplexe in entsprechende Krankheitsgruppen hineinzubringen. Charakteristisch für die cyklische Albuminurie sind eben nur die periodischen Schwankungen des Eiweissgehaltes im Laufe von 24 Stunden: Perioden mit relativ starkem Eiweissgehalt, Perioden mit völliger Abwesenheit des Albumens im Harn lösen einander ab.



Unter den Einflüssen, die sich auf die Hervorrufung resp. Steigerung des Albumingehaltes in diesen Fällen geltend machen können, verdienen am meisten Beachtung: 1. nervöse Einflüsse, 2. Kälteeinwirkung, 3. Nahrungsaufnahme, 4. körperliche Anstrengungen.

Die Vergesellschaftung der cyklischen Albuminurie mit neurasthenischen und melancholischen Erscheinungen wird von vielen Autoren erwähnt; eine grosse Anzahl der in den diesbezüglichen Publicationen mitgetheilten Fälle betrifft nervöse anämische Personen; nervösen Ursprungs sind die bei Chorea, Epilepsie etc. auftretenden Albuminurien, auf nervöser Grundlage beruhen nach Bouchard die nach Faradisation des Ischiadicus und Eröffnung des Bauchfelles auftretenden Eiweissausscheidungen. Das Hervortreten nervöser Momente in dem Krankheitsbilde der cyklischen Albuminurie veranlasste Skorczewski, eine besondere Species von Neurasthenie zu statuiren, die, auf vasomotorischen Störungen beruhend, zuweilen durch Aenderungen der Nierencirculation transitorische Albuminurie nach sich ziehen soll.

Lässt sich nun auch nach den vorliegenden Beobachtungen und auf Grund eigener Erfahrung annehmen, dass Gemüthsbewegungen, deprimirte oder aufgeregte Stimmung, dass grössere geistige Anstrengungen etc. die absolute Menge des Eiweisses steigern können, und scheint es weiterhin erwiesen, dass verbesserte Ernährung einen günstigen Einfluss auf die Eiweissausscheidung ausübt, so können wir doch den nervösen Momenten bei der Beeinflussung der Eiweissausscheidungen in Fällen von cyklischer Albuminurie nur eine nebensächliche Bedeutung beimessen. Bei einer Anzahl von Kranken stehen die neurasthenischen Symptome sicher in keinem ursächlichen Verhältniss zur cyklischen Albuminurie, sondern sind eher als Folgeerscheinungen der letzteren anzusehen und müssen als Symptome von Urämie gedeutet werden; bei anderen Kranken fehlen die Zeichen von Neurasthenie überhaupt oder sind nicht dauernd vorhanden; zuweilen — so in verschiedenen Fällen meiner Beobachtung und auch bei einem Mya's — bessert sich das subjective Befinden der Patienten vollständig, die cyklische Albuminurie bleibt jedoch unverändert bestehen.

Gewissermaassen auch als nervöse Albuminurie aufzufassen, reflectorisch durch den starken Hautreiz bedingt, ist die Eiweissausscheidung, welche man nach dem Gebrauch von kalten Vollbädern beobachtet. Unter den im Alter von 18—22 Jahren stehenden 53 von Flensburg untersuchten Soldaten fand sich nach dem kalten Bade bei 18,6 pCt. Eiweiss im Harn, vor demselben bei 6,43 pCt. Nach Rem-Picci genügen bei einem Bade von 12° C. schon 3—4 Minuten zur Hervorrufung des Phänomens der Albuminurie; ebenso wirken kalte Douchen von derselben Temperatur. Bei 15—20° C. ist schon eine Dauer von 15 Minuten erforderlich; über 20° C. hinaus kommt es auch bei langer



Dauer nicht zur Albuminurie; eine Gewöhnung ändert an dem Zustandekommen dieses Symptomes nichts. Sensible, abgemagerte, weniger widerstandsfähige Individuen zeigen das Phänomen am deutlichsten; so schnell die Albuminurie gekommen, so schnell schwindet sie auch. Indessen handelt es sich bei diesen Experimenten nur um einen leichten und vorübergehenden Gehalt von Serumalbumin, welcher höchstens bis zu 0,25 pM. steigen kann. Nucleoalbuminurie wurde von Rem-Picci nicht beobachtet, dagegen Cylindrurie. Diese Albuminurie ist unabhängig von der Polyurie, die nach dem Bade einzusetzen pflegt, und zwar um so energischer, je kürzer das Bad währt.

Von einigen Autoren, z. B. von Stephan, wird weiterhin ganz besonders die erhebliche Frequenz derjenigen Fälle von cyklischer Albuminurie hervorgehoben, welche als dyspeptische Albuminurien betrachtet werden können; nach den vorliegenden Beobachtungen scheint ein enger Zusammenhang zwischen der Eiweissausscheidung und den Vorgängen der Verdauung unverkennbar. Engel machte an einem jungen, sonst gesunden Manne die Beobachtung, dass bei demselben regelmässig nach einer überreichen Mahlzeit neben vermehrter Harnstoffmenge Eiweiss im Urin erschien. Vanderpoel erwähnt, dass bei einigen Menschen überhaupt nach jeder Nahrungsaufnahme, bei andern nur nach bestimmten Nahrungsmitteln, so nach Eiern, Käse, Buchweizenmehl Albuminurie zu beobachten sei. Stewart will sogar 3 Formen der Verdauungsalbuminurie unterschieden wissen: Bei der ersten Form tritt Albumen in dem Harn auf, unmittelbar nach Einführung von Speise — gleichgiltig welche — in den Magen. Bei der zweiten Gruppe tritt die Albuminurie nur nach ganz bestimmten Nahrungsmitteln auf, während das üppigste Mahl, welches jene Nahrung, gegen welche das Individium eine Idiosynkrasie hat, nicht enthält, auch nicht zur Albuminurie führt. Bei der dritten Form sind die beiden genannten Einflüsse nur dann albuminurieerzeugend, wenn gleichzeitig andere Momente vorhanden sind, z. B. Muskelanstrengung oder eine bestimmte Tageszeit. Macht sich nun schon unter physiologischen Bedingungen der Einfluss der Verdauung auf die Eiweissausscheidung im Harn geltend, so ist dieses um so mehr noch der Fall bei Störungen der Magenfunctionen. Robin fand bei der Untersuchung von 300 Dyspeptikern ziemlich häufig eine echte Albuminurie, welche nach dem Verfasser nicht auf Bright'scher Krankheit beruhte, sondern in intermittirender Weise auftrat und durch ganz specielle Symptome sich auszeichnete; das Eiweiss erwies sich als reines Serumeiweiss, niemals fand Robin Globulin, nur ausnahmsweise hyaline Cylinder. Die Erscheinungen von Seiten des Magens bestanden in übermässiger Säureabsonderung und vermehrtem Appetit, welcher mit der Abmagerung der Patienten nicht im Einklange stand; zuweilen traten Zeichen von Magenerweiterung hervor, öfters auch Lebervergrösserung, nervöse Symptome und Schwindelanfälle. Ebenso beobachteten Bouchard und Stephan cyklische Albuminurien bei Kranken mit Magenectasie, bei welchen zu gleicher Zeit Lebercongestionen vorhanden waren.

Bei weitem häufiger noch als Erkrankungen des Magens geben Affectionen des Darmtractus Veranlassung zu vorübergehenden Eiweissausscheidungen, und zwar sind es nicht nur die acuten Choleradiarrhoen (Kjelberg, Hermann, Mühlhäuser, Kobler) und die schweren Einklemmungen von Eingeweidebrüchen (Englisch, Frank), sondern auch hartnäckige Formen der Obstipation (Kobler, Wallerstein) und leichtere Fälle von Diarrhoen (Fischel, Stiller), welche zu Albuminurie und zum Abgang grosser Mengen hyaliner und epithelialer, ja selbst granulirter Cylinder und Nierenepithelzellen führen können. Bezüglich des Ursprungs



dieser Albuminurie herrschen verschiedeue Ansichten. Robin glaubt, dass sie aus dem nicht zersetzten Eiweiss der Nahrung entsteht; dasselbe kann nicht in assimilirbares Eiweiss umgewandelt werden, weil die Verdauung gestört und die chemische Leistungsfähigkeit im Organismus verändert ist. Englisch ist geneigt anzunehmen, dass die in Folge der veränderten Beschaffenheit des Darmes und Stauung des Darminhaltes bedingte Veränderung des letzteren zur Aufnahme verschiedener Zersetzungsproducte Anlass giebt, deren Gegenwart im Blute die Nierenläsion bedingt. In ähnlichem Sinne spricht sich u. a. Praetorius aus, der einen Fall von Echinococcus der Leber beschreibt, der unter dem Bilde der cyklischen Albuminurie begann und bei dem nach der Operation die Albuminurie schwand; auch dieser Autor nimmt für das Zustandekommen der alimentären Albuminurie Autointoxicationsvorgänge an. So erklärt sich auch das häufige Vorkommen der vermehrten Indicanausscheidung im Harn neben der Eiweissabsonderung in diesen Fällen cyklischer Albuminurie.

Ich selbst habe auffallender Weise in vielen Tausenden von Einzeluntersuchungen bei den verschiedensten acuten und chronischen Magendarmaffectionen verhältnissmässig nur selten und meist nur geringe Eiweissausscheidungen beobachten können; damit soll aber der Einfluss der Nahrungsaufnahme und der Verdauung auf die Albuminurie auch nicht im entferntesten in Abrede gestellt werden; derselbe ist durch einwandsfreie klinische Beobachtungen und durch experimentelle Versuche sichergestellt.

In ganz anderem Sinne beeinträchtigt nach Edel die Nahrungsaufnahme die Albuminurie. In dem Bestreben, die Therapie der chronischen Nephritis zu fördern, studirte Edel das Verhalten der Eiweissausscheidung bei der cyklischen Albuminurie. Dabei ging dieser Autor von den Beobachtungen aus, dass der Harn bei diesen Zuständen am Vormittag vorzugsweise reich an Albumen ist, am Nachmittag dagegen wenig oder kein Eiweiss enthält. Gestützt auf das Untersuchungsergebniss von 3 genau beobachteten Fällen cyklischer Albuminurie kommt Edel zu dem Schluss, dass es die Nahrungsaufnahme spec. das Mittagessen ist, welches die Albuminurie in so günstiger Weise beeinflusst, dass es zu einer deutlichen Abnahme resp. zu einem Schwinden des Eiweisses am Nachmittage führt.

Die von Edel als auffallendste und regelmässigste Schwankung bezeichnete Eigenthümlichkeit, dass das Eiweiss bei der cyklischen Albuminurie fast immer oder besonders stark in den Vormittagsstunden auftritt, gilt aber nur für eine Reihe von hierher gehörigen Fällen; bei einer grossen Zahl von diesbezüglichen Beobachtungen wurde gerade das entgegengesetzte Verhalten resp. eine vollständige Unregelmässigkeit der Eiweissausscheidung festgestellt. So fand Griswold bei einem Kranken, den er 7 Jahre hindurch wegen intermittirender Albuminurie in Beobachtung hatte, die Eiweissausscheidung meist nur nach dem Mittagessen. Nach Leroux, der den Urin von 330 Kindern einer wiederholten Untersuchung auf Eiweiss unterwarf, trat das Eiweiss in Fällen, in denen nur Spuren von demselben vorhanden waren, nach der Mahlzeit deutlicher hervor als Morgens. Mya stellte in seinen Fällen folgendes, während 7 Tagen übereinstimmendes Resultat fest: es bestanden jeden Tag 3 Cyklen von Albuminurie. Der erste Cyklus dauerte von 9—11 Uhr Vormittags, der zweite von 1—5 Uhr Nachmittags, der dritte von 8—10 Uhr Abends, das Maximum der Eiweissausscheidung traf auf 2 Uhr Nachmittags. Flensburg fand bei 53 Soldaten 8 pCt. der Mittags-, 5 pCt. der Abend- und nur 2 pCt. der Morgenharne eiweisshaltig. Hwass berichtet, dass der Harn, den er bei 559 Soldaten in 15,4 pCt. albumenhaltig fand, in den Nachmittagsstunden mehr Eiweiss enthielt als in den Morgen- und Abendstunden. Lecorché und Talamon haben das Resultat eingehender Untersuchungen über den Eiweissgehalt der cyklischen Albuminurie zu bestimmten Tageszeiten zusammengestellt und constatiren, dass es eine Regelmässigkeit über-



haupt nicht giebt, zu jeder Zeit kann Eiweiss gefunden oder auch vermisst werden; trotzdem lassen sich gewisse Praedilectionszeiten erkennen. Unter je 100 bei 2 jungen Mädchen gemachten Untersuchungen waren positiv beim Erwachen 14, Nachmittags vor dem Essen 29, nach demselben 40 und Mittags nach dem Gabelfrühstück 60, somit vorzugsweise positiv nach den Mahlzeiten, vorzugsweise negativ im nüchternen Zustande. Dieses Verhalten entspricht im Allgemeinen der Eiweissausscheidung, die bei Morbus Brightii beobachtet wurde. Nach Petternti, der in 3 Fällen parenchymatöser Nephritis unter den verschiedenen äusseren Bedingungen, die im Urin ausgeschiedene Eiweissmenge 4stündlich auf densimetrischem Wege mittels des Lohnstein'schen Urometers bestimmt hat, fand das Minimum der Eiweissausscheidung bei der Nephritis in den Vormittagsstunden statt, das Maximum fiel constant auf die Nachmittagsstunden.

Auch aus meinen Untersuchungen geht deutlich hervor, wie vorsichtig man sich über das zeitliche Auftreten von Eiweiss im Urin aussprechen muss, und wie zahlreich und systematisch die Untersuchungen sein müssen, um einen Ueberblick über die Eiweissausscheidung in Fällen von cyklischer Albuminurie zu gewinnen. Nicht nur bei den verschiedenen Patienten, sondern auch bei denselben Patienten an den einzelnen Tagen wechseln die Befunde so, dass von einer Regelmässigkeit nicht die Rede sein kann.

Aus den zahlreichen Beobachtungen greife ich einen Fall heraus, der ein chlorotisches Mädchen im Alter von 16 Jahren betrifft und der das inconstante Verhalten der Albuminurie unter gleichbleibenden Lebensbedingungen — bei einer 24stündigen Urinmenge von 1400—1600 ccm und bei fast constantem specif. Gewicht von 1018 bis 1020 zu den verschiedenen Tageszeiten illustrirt.

1899	1. März	2. März	19. März	23. März	28. März
Der Harn morgens nüchtern nach dem Aufstehen	0 Alb.	Opalescenz	0 Alb.	0 Alb.	0 Alb.
Der Harn morgens 9 Uhr nach dem I. Frühstück	Alb. 1 pM.	0 Alb.	Opalescenz	ca. 1/2 pm. Alb.	0 Alb.
Mittags 12 Uhr	2 pm. Alb.	Alb. 1 pM.	Opalescenz	ca. 1/2 pm. Alb.	2 pM. Alb.
Nachmittags 3 Uhr 1 Stunde nach dem Mittagessen	3 pm. Alb.	Opalescenz	1/2 pM. Alb.	0 Alb.	1 pM. Alb.
Nachmittags 6 Uhr	Opalescenz	1 pM. Alb.	0 Alb.	2,5pm.Alb.	1 pM. Alb.
Abends 9 Uhr	0,5 pM.	1,5 pM. Alb.	Opalescenz	Opalescenz	0 Alb.

Schon aus den mitgetheilten Befunden dürfte hervorgehen, dass die Nahrungsaufnahme auf das zeitliche Auftreten des Eiweisses — wenigstens in vielen Fällen von cyklischer Albuminurie — ohne Einfluss ist. In demselben Sinne sprechen sich auch zahlreiche andere Autoren aus, so sagt von Noorden: „Verdauung und dergleichen haben auf das Zustandekommen der echten Albuminurie keinen Werth"; ebenso bestimmt lauten die Angaben Klemperers: „Was die Frage nach den die Albuminurie beeinflussenden Momenten betrifft, so lässt sich nach den bisherigen Beobachtungen mit Bestimmtheit sagen, dass die Zeit der Nahrungsaufnahme und die Zusammensetzung der Nahrung ohne wesentliche Einwirkung ist. Mit grosser Bestimmtheit geht dies aus den Versuchen von Bull, von Noorden und mir

(Klemperer) hervor". Entsprechende Bemerkungen finden wir noch in vielen anderen Publicationen, z. B. in der von Rudolph: „Es steht jetzt fest, dass diese Albuminurie und speciell der Cyklus von der Nahrungsaufnahme völlig unabhängig sind". Trotzdem behalten natürlich die Edel'schen Untersuchungen ihre Bedeutung; dieselben lehren uns, wie übrigens auch einige meiner Beobachtungen beweisen, dass es Fälle von cyklischer Albuminurie giebt, bei denen die Eiweissausscheidung durch die Nahrungsaufnahme in günstigem Sinne beeinflusst wird. Diese Thatsache gilt aber sicher nur für einige, bei weitem nicht für alle mit cyklischer Albuminurie behafteten Kranken. Bei vielen meiner Patienten habe ich die Nahrung in der verschiedensten Weise gewechselt; einige Tage lebten die betreffenden Personen ausschliesslich von Milch, andere Tage von gemischter, mehr animalischer Kost, andere Tage erhielten sie eine lacto-vegetabilische Diät; ein Einfluss auf die Menge und den zeitlichen Ablauf der Eiweissausscheidung war aber nicht zu constatiren, auch eine Verlegung der Mahlzeiten zu anderen Tagesstunden änderte den Cyklus nicht, ja selbst der bei zehn Patienten längere Zeit hindurch fortgesetzte Genuss von 5—10 rohen Eiern pro Tag zeigte in keinem dieser Fälle von cyklischer Albuminurie — selbst nicht bei den Kranken, bei denen eine sichere Nephritis zu Grunde lag — eine Steigerung oder überhaupt eine Aenderung der Eiweisssecretion. Auch von anderen Nahrungs- und Genussmitteln — wie Käse, Wallnüssen, Senf, Rettig, Alkohol etc. — die nach vorliegenden Versuchen an Thier und Mensch (Penzoldt, Stewart etc.) bei verschiedenen Nierenaffectionen eine Veränderung der Eiweissausscheidung hervorbringen können, war ein Einfluss auf die Albuminurie bei meinen Beobachtungen nicht zu constatiren.

Wie individuell verschieden die Verhältnisse bei den cyklischen Albuminurien liegen, geht u. a. aus einem Fall von Bull hervor; derselbe betrifft einen 38jährigen Schauspieler, bei dem Albuminurie zufällig bei einer Untersuchung zwecks Aufnahme in die Lebensversicherung entdeckt worden war. Der einzige Factor, welcher bei dem sonst gesunden Mann Albuminurie hervorrief, war Alkohol; absolute Enthaltsamkeit von spirituösen Getränken machte den Harn eiweissfrei. „Umgekehrt habe ich häufig", sagt Bull, „die Beobachtung machen können, dass Alkohol ohne jeden Einfluss auf den Harn war, sowohl bei intermittirenden Albuminurien als bei chronischen Bright-schen Krankheiten verschiedenen Ursprungs". So berichtet weiterhin Stewart von Versuchen an einigen Kranken, bei denen der Genuss von 6 Wallnüssen den Albumengehalt im Harn steigerte resp. hervorrief, ferner über einen anderen, bei dem nach dem Genuss frisch gebackenen Brotes Eiweiss im Urin auftrat.

Dass durch Hungerzustand eine Herabsetzung der Eiweissausscheidung zu erzielen ist, ist durch Versuche an nierenkranken Hunden durch Penzoldt bereits im Jahre 1883 festgestellt worden; bei meinen Patienten musste ich aus äusseren Gründen davon Abstand nehmen, die Einwirkung des Hungerns auf die Albuminurie zu ermitteln.

Der günstige Einfluss, den das Mittagessen auf die Eiweissausscheidungen auszuüben imstande ist, steht nach den Untersuchungen Edel's im Zusammenhange mit der Steigerung der Diurese. Ebenso wie das Mittagessen, führte in den Fällen Edel's die Anwendung von Diuretica und die Verabreichung von warmen resp. heissen Bädern zu einer Vermehrung, zu einem entsprechenden Hellerwerden des Harnes und zu gleichzeitiger Abnahme des Eiweissgehaltes.

Einen nicht so unbedingten Parallelismus zwischen Steigerung der Harnmenge und dem günstigen Einfluss auf die Albuminurie fand Petteruti in seinen Untersuchungen an 3 Nephritikern. Warme Bäder vermehren nach diesem Autor die Urin- und Harnstoffmenge, beeinflussen aber die Albuminurie in nur geringem Grade. Digitalis rief nach Petteruti weder eine wesentliche Vermehrung der Urinmenge,



noch eine wesentliche Verminderung der Albuminurie hervor. Hingegen bedingten Diuretica eine Vermehrung der Urinmenge und Abnahme der Eiweissausscheidung; Acid. tannic. führte zu einer Abnahme der Harn- und zu einer geringgradigen Verminderung der Eiweissmenge.

Eine andere Auffassung von dem Wesen der cyklischen Albuminurie haben Gull und Pribram; nach diesen Autoren tritt die periodische Eiweissausscheidung bei wachsenden Individuen besonders hervor in den Zeiträumen rascheren Längenwachsthums des Körpers, vor allem der distalen Knochen; mit dem Langsamerwerden des Körperwachsthums schwindet die Neigung zur Albuminurie.

Bei weitem häufiger als alle die genannten Momente macht sich auf den sogen. Cyklus der uns hier beschäftigenden Albuminurie geltend der Einfluss des Lagewechsels und der Muskelleistung. Die Beobachtung, dass Eiweissausscheidungen bei sonst gesunden Personen in Folge grösserer Märsche und überhaupt durch körperliche Anstrengungen vermehrt werden können, ist durch zahlreiche Untersuchungen wiederholt bestätigt worden; doch handelt es sich bei dem Zustandekommen der cyklischen Albuminurie, wie besonders Untersuchungen von Osswald gezeigt haben, weniger um die Einwirkung von Arbeit als um den Wechsel der Körperstellung.

Es ist das Verdienst Stierling's, zuerst darauf aufmerksam gemacht zu haben, dass das Auftreten der cyklischen Eiweissausscheidungen im engen Zusammenhange steht mit dem Erheben zur aufrechten Stellung; Stierling nannte deshalb diese Erkrankung „postural albuminuria“, Albuminurie der Stellung. Heubner führte mit Rücksicht auf die Aetiologie für die eigene Form der Eiweissausscheidung die Bezeichnung „orthotische Albuminurie“ ein; andere Autoren (z. B. Micheli, Le Noir sprechen von „orthostatischer Albuminurie“.

Uebereinstimmend mit den Angaben der meisten Autoren bin auch ich bei meinen Beobachtungen zu der Ueberzeugung gekommen, dass Bewegung und aufrechte Stellung in sehr vielen Fällen von wesentlicher Einwirkung auf die Eiweissausscheidung sind. Dem Einfluss der horizontalen Lage ist es zuzuschreiben, dass in einer gewissen Zahl von Fällen — wie es Pavy zuerst angegeben hat — der früh Morgens beim Aufstehen aus dem Bette gelassene Urin eiweissfrei ist, und eine Folge der Bewegung ist erst, dass dem Aufstehen sofort Albuminurie folgt. Nach den Untersuchungen Edel's ist der günstige Einfluss der Horizontallage auf die durch die letztere bedingte Vermehrung der Harnmenge zurückzuführen. Dass liegende Stellung ebenso wie Getränkezufuhr fördernd auf die Harnsekretion wirkt, wurde von Wendt, Laehr und Quincke nachgewiesen; doch ist die Deutung Edel's nicht ohne weiteres zulässig, denn wenn einerseits auch festgestellt ist, dass die liegende Körperstellung die Harnsekretion vermehrt, so ist durch Versuche von Quincke, von Wollheim und Blum, von Edlefsen und von Laehr andererseits auch erwiesen, dass der Schlaf vermindernd auf die Harnsekretion einwirkt. „Es sind also,“ sagt Quincke, „beim gewöhnlichen Verhalten in der Nacht verschiedene Momente, die in verschiedener Richtung wirken und sich gegenseitig compensiren. Unter normalen Verhältnissen, wenn nicht reichlich am Abend getrunken wird, überwiegen aber die vermindernden Einflüsse.“

Im Allgemeinen ist demnach nach Quincke bei Gesunden die Intensität der Harnsekretion (nach der stündlichen Menge berechnet) bei Nacht geringer als bei Tage (1 : 2 bis 1 : 3); bei manchen Kranken allerdings, namentlich bei Herz- und Nierenkranken ändert sich dieses Verhältniss und kehrt sich sogar um (bis 3 : 2 und 2 : 1). Die an cyklischer Albuminurie leidenden Kranken meiner Beobachtung, bei denen ich auf das Verhalten der Harnmenge während der Tages- und Nachtzeit achtete, zeigten — dem normalen Befunde entsprechend — während der Nacht eine kleinere Sekretionsintensität als am Tage; der von Edel angenommene Parallelismus



zwischen Steigerung der Harnmenge und dem günstigen Einfluss auf die Albuminurie liess sich demnach in diesen Fällen nicht erweisen; trotz geringerer Harnmenge war der Urin nach der Nacht frei von Albumen, und ungeachtet der Steigerung der Harnmenge enthielt der Harn am Vor- und Nachmittage Eiweiss.

Aber auch der Einfluss der Bewegung zeigt keine Regelmässigkeit in Bezug auf das Verhalten der Eiweissausscheidung; nicht immer lässt sich durch Bewegungen Albuminurie hervorrufen, oft bleibt — wie aus den Mittheilungen von v. Noorden, von Klemperer und aus meinen Beobachtungen hervorgeht — trotz stärkerer Bewegung der Urin eiweissfrei; ausnahmsweise (unter meinen Fällen 3 mal) enthält der in der Regel albumenfreie Nachtharn Eiweiss, und zuweilen kommt es trotz absoluter Bettruhe nicht zum vollständigen Verschwinden des Eiweisses. So berichtet beispielsweise Albers-Schönberg über einen ein 14jähriges Mädchen betreffenden Fall von cyklischer Albuminurie, bei dem mit der wagerechten Lage das Eiweiss zwar aus dem Urin verschwand, um jedoch fast stets zwischen 8–9 Uhr Abends — wenn auch nur in geringer Menge wieder aufzutreten.

Ich habe häufig in meinen Fällen schon durch die sitzende Stellung nach Verlauf von 40—60 Minuten eine beträchtliche Verminderung der Eiweissmenge feststellen können. Die Versuche von Albers-Schönberg, durch nächtliches Aufstehen der Patienten den Ausscheidungscyklus willkürlich zu verschieben, sind diesem Autor nur in beschränktem Maasse gelungen; denn viele Proben fielen absolut negativ aus, während sich bei andern ein im Vergleich zur Tagesmenge sehr geringes Quantum Albumen zeigte. Am Tage dagegen erfolgte immer in den ersten Stunden nach Verlassen des Bettes, auch wenn es auf die verschiedensten Stunden verlegt wurde, die maximale Ausscheidung. Es scheint demnach der Tageszeit ein gewisser Einfluss zuzukommen. Dafür spricht auch — worauf auch v. Noorden aufmerksam macht — dass Bewegung und aufrechte Stellung bei vielen Personen, die zur Albuminurie geneigt sind, nicht zu jeder Stunde des Tages Eiweissabsonderung erzeugen kann, sondern nur zu gewissen Prädilectionsstunden, z. B. in den Stunden von 10—4 Uhr am Tage, in den Abendstunden dagegen nicht oder doch in sehr beträchtlich geringerem Grade. Diese Schwierigkeiten in der Deutung der cyklischen (orthotischen) Albuminurie finden nach Edel eine einfache Erklärung darin, dass gewisse Anforderungen resp. Bewegungen zu verschiedenen Zeiten einen verschiedenartigen Einfluss auf das Verhalten des Pulses ausüben und dass diese Erscheinung in enger Beziehung zu dem Ausbleiben oder Auftreten resp. Grade der Eiweissausscheidung steht. Morgens wurde der Puls durch die mit der Toilette verbundenen leichten Hantirungen klein und oft für Momente kaum fühlbar; wurden dieselben Bewegungen am Abend oder auch Nachmittags vorgenommen, so blieb der geschilderte Einfluss auf den Puls aus. War das Kleinerwerden des Pulses am Morgen einmal nicht zu beobachten, dann war gewöhnlich die Harnmenge entsprechend grösser und vor Allem war der Harn eiweissfrei. „Der Puls zeigte hinsichtlich der Bewahrung seiner Grösse zu verschiedenen Zeiten denselben Anforderungen gegenüber eine verschieden grosse Resistenz, und hiervon war der Grad der Albuminurie abhängig.“ Einen Einfluss der Frequenz auf die Eiweissausscheidung bei der cyklischen Albuminurie sah Edel nicht.

Einen objectiven Beweis für die thatsächlichen Beziehungen zum Verhalten der Eiweissausscheidung bei der cyklischen Albuminurie glaubt Edel darin gefunden zu haben, dass es ihm gelang, durch eine Anregung und gleichmässige Verstärkung der Herzthätigkeit durch einen mit soldatischer Strammheit ausgeführten Spaziergang, noch sicherer durch eine Bergbesteigung eine mit unzulänglichem Pulse einhergehende Albuminurie zum Schwinden zu bringen.

Die Beobachtungen Edel's mögen für einen Theil der Fälle von cyklischer



Albuminurie Geltung haben, verallgemeinert dürfen aber auch diese Befunde nicht werden. Wenn die Grösse des Pulses die Eiweissausscheidung in dem Sinne Edel's beeinflusst, so bleibt es doch unverständlich, warum das eine Mal bei einem und demselben Patienten die Albuminurie in ruhiger Aufrechthaltung eintritt, während sie an demselben Tage event. 1—2 Stunden später nach angestrengtem Treppenlaufen ausbleibt. Gewiss hat Edel Recht, wenn er sagt, eine Täuschung und sich widersprechende Resultate sind nur dann zu vermeiden, wenn der Untersucher seine Patienten genau kennt. „Er (der Untersucher) muss gelernt haben, unter welchen Verhältnissen und Bedingungen auf starke Eiweissausscheidung bestimmt zu rechnen ist.“

So sehr wir uns auch bemühen, dieser Forderung gerecht zu werden, so werden wir doch oft genug im Unklaren darüber bleiben, welche Momente im vorliegenden Falle die Vermehrung oder Verminderung beeinflussen. Die zeitlichen und die individuellen Schwankungen in der Eiweissausscheidung bei dieser eigenthümlichen Krankheitsform sind so mannigfaltig, dass die Deutung der einzelnen, auf die Albuminurie wirkenden Faktoren auf unüberwindliche Hindernisse stösst. Wie oft macht man die Erfahrung, dass man glaubt, nach genauem Studium hinter den Mechanismus der Albuminurie gekommen zu sein — bis schliesslich einige weitere Tage der Beobachtung alle Annahmen und Voraussetzungen umstossen. Ich kann nur sagen, dass ich, je länger und je eingehender ich mich mit der Frage der cyklischen Albuminurie beschäftige, um so vorsichtiger und um so kritischer in der Deutung der vorliegenden Störungen geworden bin. Wie viele Momente bei der Aufdeckung der die Albuminurie veranlassenden Momente in das Bereich der Ueberlegung gezogen werden müssen, beweisen folgende Mittheilungen. Falkenhein berichtet über einen Fall von regelmässig intermittirender Albuminurie, der dadurch ausgezeichnet war, dass der Patient, ein 50jähriger Mann, dem gewöhnlichen Verhalten entgegen, während der Bettlage und hier wieder besonders in der linken Seitenlage Eiweiss mit dem Harn entleerte; die Veranlassung zu diesem eigenthümlichen Befund gab eine Compression der linken Nierenvene durch einen Milztumor, vielleicht im Verein mit einer Druckwirkung auf die Nierenarterie oder den Ureter. Dieselben Zustände behandelt in jüngster Zeit Rolleston; auch dieser Autor hat einige Male beobachtet, dass Kranke mit Milztumor bei Bettlage Albuminurie hatten, die bei aufrechter Haltung bezw. beim Aufstehen verschwand.

Auch Rolleston nimmt als Ursache Druck auf die linke Nierenvene an und weist auf die Möglichkeit hin, dass ähnliche Umstände bei der cyklischen Albuminurie in Frage kommen. Ich habe in meinen 62 Fällen einen ausgesprochenen Milztumor nur in 2 Fällen beobachtet, in 8 weiteren Fällen war die Milz palpabel, überragte aber nur wenig den linken Rippenbogen, bei den anderen Patienten war der Milzbefund normal.

Viel häufiger als Veränderungen an der Milz fand ich dagegen Lageanomalien der rechten bezw. beider Nieren. Unter den 62 Fällen meiner Beobachtung fand ich 22mal die rechte Niere, 19mal beide Nieren so weit heruntergesunken, dass das Organ mehr weniger vollständig zu umgreifen war. Ich lasse es dahingestellt, ob der uncomplicirte Descensus sonst normaler Nieren durch eine Zerrung resp. Drehung der Gefässe Veranlassung zur Albuminurie geben kann, ich meinerseits möchte einen derartigen Zusammenhang nicht ohne Weiteres annehmen, jedenfalls muss ich daran festhalten, dass sich bei der einfachen Lageveränderung, wenn die Nieren nicht anderweitig erkrankt sind, — was also mit dem Zustande der Beweglichkeit nicht in directer Beziehung steht — der Harn in seiner Beschaffenheit fast stets vollkommen normal verhält. Immerhin sind von einigen Autoren bei Verschiebung und Drehung der Niere — ohne dass das Krankheitsbild der Hydronephrose dabei zu bestehen braucht —



wiederholt Verringerung der Harnmenge mit hohem specifischem Gewicht und Sedimentbildung, einige Male sogar Hämaturie beobachtet worden.

Auch an die Möglichkeit, dass die Albuminurie bei einem Theil unserer Patienten vielleicht durch die Palpation der Nieren veranlasst worden ist, müssen wir denken, da es nach Mittheilung von Menge und nach eigenen Erfahrungen feststeht, dass durch das Palpiren der Niere der Urin vorübergehend eiweisshaltig werden kann. Für unser Beobachtungsmaterial ist diese Fehlerquelle ausgeschlossen, da der Harn der untersuchten Patienten nicht nur nach, sondern — zur Controle event. an späteren Tagen — auch vor der Nierenpalpation auf Eiweiss geprüft worden ist.

Unsere Auseinandersetzungen führen uns zu dem Resultate, dass die meisten der für die Eiweissausscheidung bei der cyklischen Albuminurie verantwortlich gemachten Faktoren der thatsächlichen Begründung entbehren; entschieden von dem grössten Einfluss ist — darin stimme ich ganz mit Osswald überein — aufrechte Körperstellung; neben dieser wirkt am meisten Arbeit, aber auch nur in aufrechter Haltung; bei ruhiger Horizontallage ruft die Arbeit, wie Osswald nachgewiesen hat, im Allgemeinen keine Albuminurie hervor, resp. vermehrt vorhandene nicht, ausgenommen bei excessiver Ueberanstrengung. Ruhige Horizontallage vermindert resp. unterbricht meistens die Albuminurie; in der sitzenden Haltung habe ich zuweilen eine Abnahme der Albuminurie nach Verlauf von $^1/_2$—1 Stunde constatiren können, oft aber ist dieselbe ohne Einfluss. Nach dem Gesagten ist es klar, dass man die günstigsten Chancen für den Nachweis der Albuminurie zu erwarten hat, wenn man die Patienten zur Untersuchung bekommt, nachdem sie längere Zeit aufrechte Körperstellung eingenommen haben. Auf diese Thatsache glaube ich es zurückführen zu können, dass ich bei meinen poliklinischen Patienten, die sehr häufig stehend längere Zeit bis zur Untersuchung warten müssen, so oft cyklische Albuminurie antreffe.

Ich habe die Art der Eiweissausscheidung und die Momente, welche dieselbe beeinflussen sollen, besonders ausführlich besprochen, weil ja die Albuminurie das dominirende Symptom der uns beschäftigenden Krankheit ist, und weil ich es für wichtig hielt, auf die vielen Schwankungen und Unregelmässigkeiten dieses Befundes hinzuweisen.

Wenn Edel am Eingange seiner Arbeit der Ueberzeugung Ausdruck giebt, dass für die richtige Deutung des sog. Cyklus dieser Form der Albuminurie nicht Massenuntersuchungen, sondern allein das detaillirteste Eingehen auf das Verhalten des Einzelnen zum Ziele führen kann, so hat er hierin nur bis zun gewissen Grade Recht; eine möglichst exacte Erforschung der Eiweissausscheidung ist natürlich in jedem Falle nothwendig; den richtigen Einblick in dieses wechselnde Krankheitsbild aber bekommt man erst, wenn man seinen Untersuchungskreis auf eine grosse Reihe von Fällen erweitert, und wenn man diese Jahre lang in Beobachtung behält.

Ausser auf Nucleo- und Serumalbumin habe ich meine Fälle von cyklischer Albuminurie wiederholt auf die Anwesenheit von Albumosen und Pepton geprüft — ebenso wie Osswald — stets mit negativem Erfolge. Auf das Vorkommen von Haemoglobinurie bei diesen Zuständen soll später eingegangen werden.

Auch die eingehendste Würdigung aller bei der Urinuntersuchung in Betracht kommenden Momente hat uns die Frage, ob die zweifelhaften Fälle der cyklischen Albuminurie als Zeichen einer wirklichen Nierenläsion aufzufassen sind, oder ob dieselben auf rein functionellen Störungen beruhen, nicht mit Sicherheit beantworten lassen. Sehen wir zu, wie weit uns das Auftreten gewisser Folgezustände und die Berücksichtigung der Krankheitsdauer und des Krankheitsverlaufes der Entscheidung dieser Frage näher bringen.

Concomitirende Erscheinungen, die für die chronische Nephritis eine wichtige Rolle spielen, werden in den meisten Fällen von „reiner" cyklischer Albuminurie vermisst: immerhin erwähnen einige Autoren das Vorkommen consecutiver Organveränderung auch bei dieser Form der Eiweissausscheidung; so beobachtete Fischer bei Kindern, die an cyklischer Albuminurie litten — zuweilen aber auch bei manchen Kindern von zarter Constitution, ohne dass Eiweiss im Harn nachweisbar war — Schwellungen der Augenlider, die von Zeit zu Zeit auftraten, um dann wieder zu verschwinden.

Von Herzveränderungen fand Hwass in 78 Fällen von transitorischer (cyklischer) Albuminurie 27 mal den Herzstoss innerhalb, 32 mal in und 19 mal ausserhalb der Mammillarlinie. Der II. Aortenton wurde 3 mal verstärkt gehört. Einmal constatirte man ein „vielleicht" pathologisches systolisches Geräusch an der Spitze; nur 6 mal war der zweite Herzton klar oder einfach, in allen anderen Fällen war er dumpf oder gespalten. Herzverbreiterung nach rechts fand sich nicht.

Intraoculäre Complicationen beobachtete F. Ostwalt in 2 typischen Fällen von cyklischer Albuminurie. Im ersten Falle traten vor dem Beginn der Albuminurie recidivirende Netzhautblutungen auf, im 2. Falle bestand ein chorio-retinitischer Herd, der sich bald wieder zurückbildete.

Ich selbst habe Schwellungen der Augenlider nur selten, intraoculäre Veränderungen bei der cyklischen Albuminurie nie beobachtet.

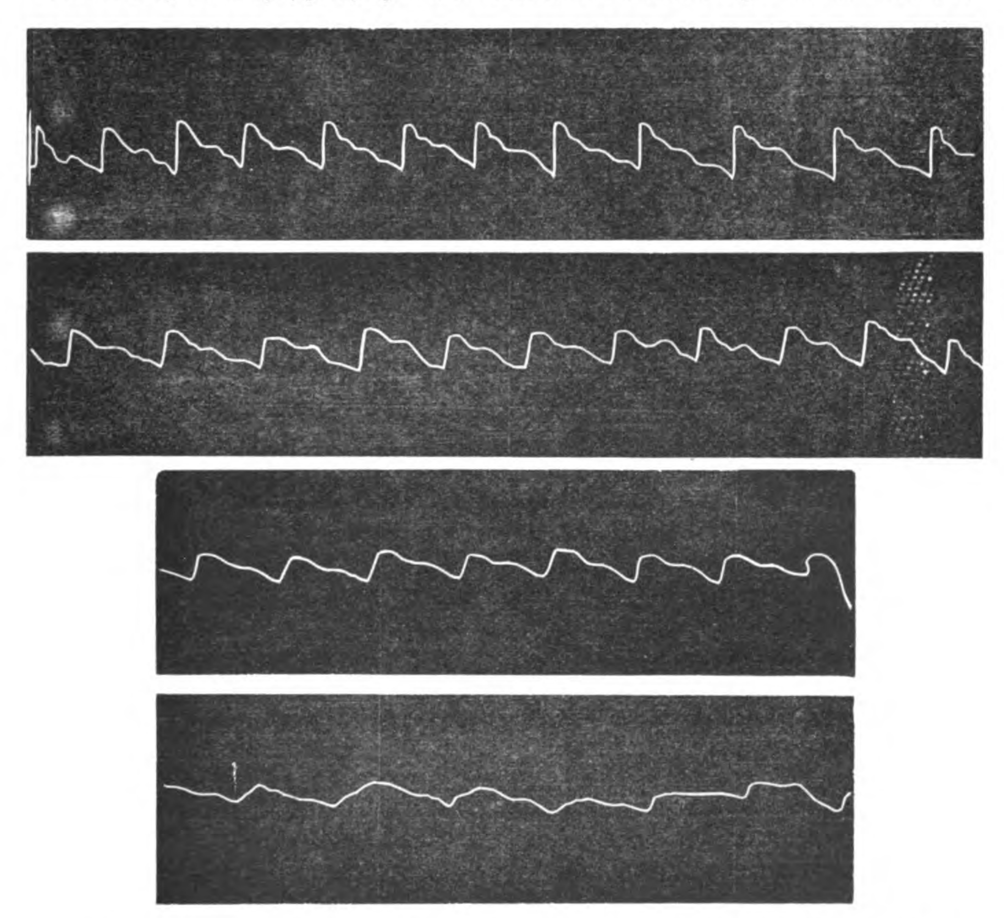
Die objective Untersuchung des Herzens ergiebt häufig einen durchaus normalen Befund, in einer Reihe von Fällen aber bestehen am Herz- und Gefässsystem Veränderungen, die im Wesentlichen auf die vorhandene Anaemie und Chlorose zu beziehen sind. Die Herzaction ist oft besonders nach körperlichen Anstrengungen beschleunigt und verstärkt. Der Herzstoss in meinen Fällen war meist stark hebend, lag 31 mal innerhalb, 15 mal in nnd 16 mal ausserhalb der Mammillarlinie, doch handelte es sich, abgesehen von 6 Fällen, nicht um eine echte Vergrösserung des linken Ventrikels, sondern um eine stärkere Freilegung des Herzens in Folge von Retraction der Lungenränder, die häufig bei Chlorotischen durch die oberflächliche Athmung bedingt wird. Dass diese Herzvergrösserung thatsächlich nur eine scheinbare war, liess sich aus der Lage der Herzspitze, die wohl nach aussen, nicht aber (ausser in den 6 Fällen echter Hypertrophie) nach unten, sondern nach oben in den 4. Intercostalraum (v. Noorden, Fr. Müller) gerückt war. Ebenso wie die Vergrösserung des linken Ventrikels wurde in einigen Fällen meiner Beobachtung durch die Retraction der Lungenränder auch eine Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels vorgetäuscht — neben der Verbreiterung der Herzdämpfung, die bis zum rechten Sternalrande und zuweilen sogar darüber hinaus reichte, fand sich auch Hochstand der rechten Lunge, so dass die Herzdämpfung schon im 3. Intercostalraum begann.

Ich hebe diese Befunde nachdrücklich hervor, weil dieselben irrthümlicherweise häufig als Zeichen echter Herzerweiterung angesehen werden.

Eine wahre Hypertrophie des linken Ventrikels fand ich nur in 6 Fällen. Bei mehr als der Hälfte meiner Kranken — in 36 Fällen — hörte ich besonders deutlich an der Herzspitze und über dem Pulmonalarterienostium weiche, blasende, acciden-

telle, „anämische" Geräusche; eine Verstärkung des II. Aortentons fand ich in acht Fällen.

Die Grösse und Häufigkeit des Pulses zeigte in den Fällen meiner Beobachtung ein sehr inconstantes Verhalten, 4mal bestand echte Arythmie, öfters war der Puls abnorm klein, in anderen Fällen handelte es sich um Individuen mit normaler und mit grosser Pulswelle, zuweilen constatirte ich nicht durch einfaches Befühlen des Pulses, wohl aber mittels des Sphygmographen die Zeichen einer stärkeren Spannung der Gefässwand. Sind diese Veränderungen auch nicht immer stark ausgeprägt, so sind sie doch wenigstens in einigen Fällen von cyklischer Albuminurie an der steil ansteigenden Ascensionslinie, an der Sattelform des Gipfels, an der höher hinaufgerückten Rückstosswelle etc. bei einiger Erfahrung leicht zu erkennen. Nachstehende Curven zeigen das sphygmographische Verhalten des Pulses einiger meiner Patienten.



Eine Erklärung zu diesen Bildern ist überflüssig; natürlich darf aus dem Fehlen der genannten Zeichen kein verkehrter Schluss auf ein normales Verhalten der Nieren gezogen werden.

Die von mir häufig constatirte Kleinheit des Pulses rührt her von der durch die Anämie bedingten schlechten Füllung der Arterien, die zuweilen bestehende Weichheit und Dicrotie ist auf die Erschlaffung der Arterienwand und auf die Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes zurückzuführen, die selbst eine Folge der geschwächten Action des Herzens ist.

Ebenso wie die Grösse des Pulses variirt auch die Pulsfrequenz. Beistehende

Tabelle zeigt die Pulszahl in meinen 62 Fällen von cyklischer Albuminurie; dieselbe schwankte bei ruhigem Verhalten der Patienten

zwischen 60— 70 in 2 Fällen
„ 70— 80 „ 14 „
„ 80— 90 „ 25 „
„ 90—100 „ 12 „
„ 100—100 „ 9 „

Viel versprechend erschien es zur Beurtheilung der Nierenfunction, mit Hilfe der von v. Koranyi in die Praxis eingeführten Bestimmung der moleculären Concentration thierischer Flüssigkeiten durch die Gefrierpunktserniedrigung das Verhalten des osmotischen Druckes von Blut und Harn auch bei Fällen von cyklischer Albuminurie zu ermitteln. Da die Methode der Gefrierpunktsbestimmung im Harn keinen sicheren Anhaltspunkt giebt über das Maass der Nierenarbeit und da nach Koranyi selbst bei gleichzeitig bestehender Anämie aus der Gefrierpunktsbestimmung des Harnes nur mit Vorsicht der Schluss auf eine gleichzeitig mangelhafte Nierenleistung gezogen werden darf, und da schliesslich — auch nach Koranyi — der Harn in seiner moleculären Concentration keine Veränderungen zeigt bei Nierenkrankheiten, bei denen nur ein Theil des Nierenparenchyms erkrankt ist und bei denen die Leistungsfähigkeit der erkrankten Partien durch gesundes Gewebe völlig compensirt wird, schien die Kryoskopie zum Studium der Nierenfunction bei der cyklischen Albuminurie von vornherein wenig geeignet; ich beschränkte mich deswegen auf nur wenige (3) Bestimmungen.

In dem 1. Falle war $\Delta = 2{,}2$
„ „ 2. „ „ $\Delta = 0{,}9$
„ „ 3. „ „ $\Delta = 1{,}4$

Diagnostisch werthvoller sind die molecularen Bestimmungen des Blutes. Aus äusseren Gründen war es mir nicht möglich, mehr als 4 Kranke zu diesen Untersuchungen heranzuziehen.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist folgendes:

Im 1. Falle war $\delta = 0{,}58^0$
„ 2. „ „ $\delta = 0{,}60^0$
„ 3. „ „ $\delta = 0{,}57^0$
„ 4. „ „ $\delta = 0{,}61^0$

In der Literatur finde ich nur eine hierher gehörige Mittheilung von Mery; bei einem an intermittirender Albuminurie leidenden Kranken dieses Autors wurde eine geringe Gefrierpunktserniedrigung festgestellt.

Die Zahl der Beobachtungen ist zu gering, um aus denselben Schlüsse zu ziehen; erst weitere Erfahrungen werden bestätigen müssen, wie weit diese Methode für die Frage zu verwerthen ist, ob der cyklischen Albuminurie ein organisches Nierenleiden oder nur eine functionelle Störung zu Grunde liegt. Jedenfalls scheint es mir nothwendig, darauf aufmerksam zu machen, dass bereits Koranyi festgestellt hat, dass ein erhöhter Werth von δ, also über $0{,}58^0$ C., auch gefunden werden kann, wenn ohne anatomische Erkrankung der Nieren nur die Circulation in denselben dauernd oder zeitweilig behindert ist.

Der Methode der Methylenblauausscheidung zur Prüfung der Nierenfunction kommt m. E. nur eine geringe diagnostische Bedeutung zu; ich habe deswegen darauf verzichtet, Versuche mit diesem Verfahren anzustellen: Méry, Courcoux und Le Noir fanden in je einem Falle von intermittirender resp. orthostalischer Albuminurie die Methylenblauausscheidung retardirt.

Weitere Anhaltspunkte für die Pathogenese der cyklischen Albuminurie liefert die Berücksichtigung der Krankheitsdauer und des Krank-

heitsverlaufes. Die Dauer dieses Prozesses ist durchaus variabel; sie kann nur wenige Tage betragen, sich über Monate hinziehen und endlich in ein chronisches Stadium übergehen, das Jahre hindurch dauert. Letzteres Verhalten ist das gewöhnliche; von einigen Autoren wird sogar als Regel angenommen, dass der Gesammtverlauf der Erkrankung stets nach Jahren zählt. Ich habe indessen wiederholt Fälle beobachtet, bei denen die cyklische Eiweissausscheidung nur während einiger Tage zu constatiren war; ob nicht trotzdem die Erkrankung vorher unentdeckt schon längere Zeit bestanden hat, und ob nicht später Rückfälle des Leidens aufgetreten sind, lässt sich natürlich nicht mit Sicherheit sagen; jedenfalls aber verfüge ich über 4 Beobachtungen, bei denen die Kranken nach Ablauf der während 4—10 Tagen bestehenden cyklischen Albuminurie noch Monate lang unter Controlle standen, ohne dass von neuem Eiweissausscheidungen im Harn festgestellt werden konnten.

Nicht viel häufiger sind die Fälle, in denen die cyklische Albuminurie nach Wochen oder Monaten zum Verschwinden kommt.

Unter meinen Beobachtungen befinden sich:

3, bei denen die Erkrankung nach 6—10 Wochen,
2, „ „ „ „ „ 6— 9 Monaten,
3, „ „ „ „ „ 9—11 „

nicht mehr nachzuweisen war.

Von den übrig bleibenden 50 Patienten entzogen sich 16 schon nach 2—3wöchentlicher Beobachtung der Controlle; bei 8 Patienten konnte der Urin ein Jahr lang in 2—4—8 wöchentlichen Intervallen — immer mit demselben Befunde — untersucht werden. 6 Patienten standen in derselben Weise 2 Jahre, 4 Patienten 3—4 Jahre, 5 Patienten 4—6 Jahre, 4 Patienten 6—8 Jahre und 7 Patienten 8—10 Jahre unter meiner Aufsicht. Bei 34 meiner Kranken dauerte demnach das Leiden mehr als ein Jahr.

In einigen dieser Fälle kommen Remissionen vor, so dass der Urin kürzere oder längere Intervalle vollständig eiweissfrei wird; die cyklische Albuminurie geht hiermit über in die intermittierend-cyklische Form der Eiweissausscheidung. Häufig sind es Schädlichkeiten, wie Erkältungen, besonders Halsentzündungen, welche die erlöschende oder vielleicht sogar schon erloschene Erkrankung immer wieder anfachen.

Aber auch das entgegengesetzte Verhalten — der Uebergang der cyklischen Albuminurie in die continuirliche Eiweissausscheidung kommt vor. Einen Beweis für einen derartigen Verlauf bietet folgender Fall, den ich seit 8 Jahren zu beobachten Gelegenheit habe:

Frl. V. W., jetzt 22 Jahre alt, soll als Kind stets gesund gewesen sein; seit ihrem 12. Jahre leidet die Patientin angeblich an Rheumatismus, der seitdem in wechselnder Stärke in Armen und Beinen auftritt; die Eltern und Geschwister der



Pat. sind angeblich gesund. Im Jahre 1892 kam die Pat. in die Poliklinik des Augusta-Hospitals.

Zur damaligen Zeit bestanden allgemein nervöse und dyspepitsche Beschwerden. An den Brust- und Bauchorganen war, abgesehen von einer doppelseitigen Ren mobil., nichts Abnormes nachweisbar; der Urin zeigte bei einer Monate lang fortgesetzten Untersuchung cyklische Eiweissausscheidung; die 24stündige Harnmenge betrug 1400 bis 1600 ccm; der Harn war hellgelb, reagirte sauer, hatte ein spec. Gewicht von 1012—1016, der Morgenurin war stets frei von Eiweiss, letzteres trat gewöhnlich auf gegen 9—10 Uhr Vormittags und schwankte im Laufe des Tages zwischen 0,5 bis 1,5 p.-M. (schon bei blossem Zusatz von Essigsäure trat ein in überschüssiger Säure nicht löslicher Niederschlag ein, nach Abfiltriren ergab Zusatz von Ferrocyankalium eine weitere Trübung). Vielfache Untersuchungen auf Formelemente verliefen meist resultatlos, zuweilen waren spärliche Rundzellen und einige Epithelien, nie Cylinder nachweisbar.

Ueber das Verhalten der Pat. vom Jahre 1893—1900 sind mir weitere Einzelheiten nicht bekannt.

Im Juni 1900 kam die Kranke zur Aufnahme ins Augusta-Hospital. Die Klagen der Pat. zu dieser Zeit bestanden in Mattigkeit und Appetitmangel und Herzklopfen; zeitweise sollten die Füsse geschwollen gewesen sein. Während der im Hospital dauernd innegehaltenen Bettruhe waren Oedeme nicht nachweisbar; die Pat. war von ziemlich kräftigem Körperbau und von gutem Ernährungszustand; die Farbe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute war normal.

Die Lungengrenzen sind gut verschieblich, h. l. o. besteht leichte Schallverkürzung und abgeschwächtes vesiculäres Athemgeräusch.

Die Percussion des Herzens ergiebt einen normalen Befund, der Spitzenstoss liegt im V. Intercostalraum, innerhalb der Mammillarlinie und ist stark hebend; an allen Ostien hört man ein blasendes, systolisches Geräusch, der 2. Pulmonalton ist accentuirt.

Der Puls ist voll, nicht besonders gespannt, 80 in der Minute.

Das Abdomen ist flach, Leber und Milz sind nicht vergrössert.

Die 24stündige Harnmenge schwankt zwischen 700—1700 ccm, das spec. Gewicht zwischen 1010—1012; der Urin enthält in allen Portionen auch Morgens nach der Nacht 8 p.-M. Albumen, mikroskopisch sind reichlich gekörnte Cylinder und Nierenepithelien nachweisbar.

Die Pat. verliess das Krankenhaus am 8. August 1900, der Eiweissgehalt des Urins hatte sich nicht geändert: das subjective Befinden war befriedigend, doch konnte Pat. nicht baden, da sie dabei Anfälle von Schwindel und Ohnmacht bekam.

Von August 1900 bis Mai 1902 habe ich die Pat. nicht gesehen; erst im Mai dieses Jahres stellte sich mir die Patientin in der Poliklinik des Augusta-Hospitals wieder vor.

Die Kranke giebt an, dass sie sich während der letzten $1^3/_4$ Jahre im Ganzen gut gefühlt und stets gearbeitet hat; erst in der letzten Zeit haben sich wieder Schwächegefühl, Herzklopfen und geschwollene Füsse eingestellt.

Die Urinuntersuchung ergiebt auch jetzt denselben Befund, 8 p.-M. Albumen, reichlich hyaline und gekörnte Cylinder. Der Puls ist gespannt; im Uebrigen zeigt die Untersuchung keine Veränderung gegen den beschriebenen Befund. Nach einer kurzen Behandlung fühlt sich die Pat. wieder so weit gekräftigt, dass sie eine Stelle als Verkäuferin ausserhalb Berlins annimmt.

Ueber den endlichen Verlauf dieses Falles kann ich noch nicht berichten, doch wird man wohl nicht fehl gehen, wenn man annimmt, dass die Zukunft dieser Patientin eine traurige ist; andererseits aller-



dings ist die Möglichkeit der Heilung der hier bestehenden chronischen Nephritis trotz ihres Jahre langen Bestehens nicht ganz von der Hand zu weisen.

Ein noch grösseres Interesse beansprucht ein Fall meiner Beobachtung, bei dem die cyklische Albuminurie in den 9 Monaten, in denen ich die Patientin controllirte, durch von einander getrennte Attacken von hämorrhagischer Nephritis unterbrochen wurde. Dass die chronische hämorrhagische Nephritis sich durch anfallsweise auftretende kürzer oder länger dauernde Bluthaltigkeit des Urins auszeichnet, ist schon von E. Wagner und Heubner hervorgehoben worden; mein Fall verdient besonders dadurch der Frwähnung, dass in den intervallsfreien Zeiten cyklische Albuminurie — ohne sichere Zeichen eines organischen Nierenleidens — bestand. Die Krankengeschichte der Patientin ist folgende:

Das Mädchen E. M. kam im Jahre 1899 im Alter von 9 Jahren in meine Behandlung. Die junge Patientin, aus gesunder Familie stammend, soll im Alter von 4 Jahren Masern überstanden haben, im übrigen aber gesund gewesen sein bis Ostern 1898.

Um diese Zeit bekam Patientin ohne nachweisbare Veranlassung Icterus, der ohne Fieber nach ca. 2wöchentlichem Bestehen verlief; regelmässige Urinuntersuchungen fanden damals nicht statt. Jedenfalls fühlte sich die Patientin vollständig wohl und hatte nur in den ersten Tagen der Gelbsucht dunklen, dann später ganz hellen klaren Urin. Im August desselben Jahres traten plötzlich ohne erhebliche Störung des Allgemeinbefindens bei normaler Temperatur blutige Harnentleerungen auf, über deren Dauer nichts Sicheres ermittelt werden konnte. Auf Anweisung des Arztes untersuchte die Mutter von nun an selbst den Urin auf Eiweiss; die in grösseren Intervallen vorgenommenen Prüfungen fielen verschieden bald positiv, bald negativ aus.

Im Winter 99 kam die Patientin mit Klagen über Kopfschmerzen und Mattigkeit in meine Beobachtung. Das Mädchen zeigte eine blasse Hautfarbe, war aber gut genährt, Oedeme nicht vorhanden, leichte Anschwellung der Lymphdrüsen am Nacken. Mund-, Rachenhöhle und Lungen waren normal; der Herzstoss lag im V. Intercostalraum, innerhalb der Papille, Herzdämpfung nicht verbreitert, Herztöne rein, etwas dumpf.

Puls 64 in der Minute, regelmässig, etwas gespannt. Leib weich, nicht druckempfindlich, kein Ascites, Leber vergrössert, überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger; Milz überragt den Thoraxrand um 2 cm, fühlt sich derb an, Länge 14, Breite 7 cm.

Urin ist klar, hellgelb, von 8 Uhr Morgens bis 8 Uhr Abends werden $1^1/_4$ Liter, von 8 Uhr Abends bis 8 Uhr Morgens $^1/_4$—$^1/_3$ Liter Urin entleert, das specif. Gewicht 1014—1016, Reaction sauer.

Die vom December 99 bis 19. Februar 1900 3mal wöchentlich fortgesetzte Urinuntersuchung ergab eine Albuminurie, die im Laufe des Tages einen ziemlich regelmässigen cyklischen Verlauf der Eiweissausscheidung erkennen liess. Das Eiweissmaximum (bis zu 3 p. M. Alb.) war auffallender Weise meist im Morgenurin zwischen 7—8 Uhr (nach völliger Bettruhe) und hielt sich gewöhnlich in den Vormittagsstunden bis 10—12 Uhr auf derselben Höhe, dann nahm das Albumen ziemlich regelmässig bis um 2—3 Uhr ab, von da an verschwand es entweder dauernd bis zur



Nacht oder zeigte sich, nachdem es von 3—6 Uhr gefehlt hatte, noch einmal in geringerer Menge zwischen 6—8 Uhr.

Morphologisch waren ganz spärliche Rundzellen und einige Epithelien, keine Cylinder nachweisbar.

Es wurde wiederholt der Versuch gemacht, durch ununterbrochene Bettruhe das Eiweiss zum Schwinden zu bringen: eine mehrmals verordnete, 14 Tage lang beobachtete Bettruhe änderte die Eiweissausscheidung in keiner Weise; die Albuminurie hielt stets denselben Cyklus inne, eine Verminderung der Eiweissmenge im Liegen gegenüber dem beim Aufstehen resp. beim Aufsein constatirten Albumingehalt trat nicht ein. Gehen und stärkere Muskelanstrengung hatten gar keinen Einfluss auf die Albuminurie. Ebenso wenig wie Bettruhe beeinflussten Bäder oder Aenderungen der Diät — ausschliesslich Milchdiät, lactovegetabilische Kost etc. — die Eiweissausscheidung. Das subjective Befinden besserte sich unter einer roborirenden Behandlung, bis Ende December 99 ohne erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens von neuem blutrother dunkler Urin entleert wurde. Der zu dieser Zeit untersuchte Urin hatte folgende Beschaffenheit: Tagesmenge in 24 Stunden 300 bis 1200 ccm, specif. Gewicht 1020, Farbe dunkelroth, Reaction sauer, Eiweiss 1,5 bis 2,5 p.M. Mikroskopisch: Reichliche Erythrocyten, einzelne Leukocyten, spärliche Cylinder, meist hyalin, zum Theil mit Epithelien und Blutkörperchen bedeckt, einzelne granulirt. Der Puls war wie vorher, wenig gespannt, keine Herzhypertrophie.

Das Mädchen wurde während des Monats Januar im Bett gehalten; diese neue haemorrhagische Attacke dauerte ca. 5 Tage; von da an verschwand das Blut, die Eiweissausscheidung mit dem vorhin beschriebenen Cyklus trat wieder in Erscheinung; mikroskopisch waren Cylinder und Epithelien nur ganz vereinzelt noch nachweisbar.

Die letzte Untersuchung der Patientin und des Urins fand am 2. Februar 1900 statt; das Allgemeinbefinden war gut; der Urin zeigte dauernd dasselbe Verhalten der cyklischen Eiweissausscheidung.

Vom 2. Februar (d. J.) 1900 sah ich die Patientin nicht bis zum Juni d. J. Um diese Zeit stellte mir die Mutter das Mädchen von neuem vor. Dasselbe war in den $2^1/_4$ Jahren, in denen ich es nicht mehr untersucht hatte — abgesehen von einem Bubo axillaris — stets gesund gewesen, hatte sich kräftig und gut entwickelt, fühlte sich körperlich wohl und war geistig rege, so dass es in der Schule ohne Schwierigkeit vorwärts kam. Blutharnen war nie wieder aufgetreten, dagegen ist die cyklische Eiweissausscheidung — jetzt also ca. 4 Jahre, nachdem dieselbe zum ersten Male constatirt worden war — in eine continuirliche Albuminurie übergegangen. Der nach der Untersuchung entleerte Urin ist dunkel, reagirt sauer, enthält 7 p.M. Albumin, das specif. Gewicht ist 1020; Tagesmenge beträgt 1200 ccm; mikroskopisch sind spärliche Leukocyten, zahlreiche hyaline und vereinzelte granulirte Cylinder nachweisbar. Das subjective Befinden ist gut, Kopfweh, Nasenbluten, Erbrechen, Oedeme sind nicht vorhanden, der Appetit ist gut, die Gesichtsfarbe frisch und roth. Herzstoss im V. Intercostalraum 1 cm ausserhalb der Capillarlinie, Töne rein, Puls wenig gespannt, 84 in der Minute.

Nur in seltenen Fällen dürfte sich der Verlauf der cyklischen Albuminurie so ernst gestalten, wie wir es in den beiden mitgetheilten Beobachtungen geschildert haben; gewöhnlich erfreuen sich die mit cyklischer Eiweissausscheidung behafteten Personen einer blühenden Gesundheit: selten bestehen ernstere Störungen des Allgemeinbefindens, häufig kommt es zur Rückbildung des Processes. Schon von Pavy ist zweimal eine Spontanheilung beobachtet worden; Heubner sah in 5 Fällen Genesung.



Mir selbst sind unter meinem Material 19 Fälle von scheinbar völliger Heilung, die dauernd durch Jahre hindurch verfolgten Bestand hatte, vorgekommen. Ich spreche von einer scheinbar völligen Heilung, weil wir zur Zeit noch keine Erfahrung darüber haben, ob nicht alle diese Personen später doch noch Nephritiker werden, bezw. ob die Betreffenden nicht Recidive bekommen, denen sie früher oder später erliegen. Denn das ist ja die Frage, die sich uns immer wieder aufdrängt: Woher stammt die cyklische Albuminurie? Ist dieselbe in allen Fällen als Ausdruck einer reellen Nierenentzündung anzusprechen, oder giebt es auch eine rein functionelle Störung dieser Art?

Dass in den zuletzt beschriebenen Fällen die cyklische Albuminurie als erste, gewissermaassen vorgängige Manifestation der späteren echten Nephritis anzusehen ist, bedarf erst nicht der Begründung; die Thatsache, dass der „Cykliker" später Nephritiker geworden ist, ist ein genügend hinreichender Beweis dafür.

Dieser Auffassung könnte entgegengehalten werden, dass man in diesen Fällen zwar nicht von einem Uebergang in echte Nephritis reden darf, sondern dass man nur eine Verschlimmerung einer von vornherein bestehenden Nierenentzündung anzunehmen berechtigt ist.

Gewiss spricht mancherlei dafür, nach dem Vorgange von Johnson und Senator, denen sich Kraus, Osswald, Keller u. A. angeschlossen haben, nicht nur in den mitgetheilten Fällen, sondern die cyklische Albuminurie überhaupt als Zeichen einer chronischen Nephritis zu betrachten; andererseits aber lässt sich doch nicht verkennen, dass ein Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung bis jetzt noch nicht erbracht ist. Weder der Umstand, dass bei echter Nephritis cyklische Eiweissausscheidung vorkommt, noch die Beobachtung, dass die letztere zuweilen einer Nierenentzündung vorangeht oder auch einer solchen folgt, berechtigen zu der Annahme, dass jeder cyklischen Albuminurie eine Nephritis zu Grunde liegt. Der Thatsache, dass bei einer Anzahl von Personen, die mit cyklischer Albuminurie behaftet sind, auf Nephritis hindeutende Symptome vorhanden sind, steht die Erfahrung gegenüber, dass in zahlreichen Fällen von der cyklischen Eiweissausscheidung überhaupt keine Störungen hervorgerufen werden, und dem Bemerken, dass für das Zustandekommen der cyklischen Albuminurie in vielen Fällen Infectionskrankheiten, besonders Scharlach und Halsentzündungen verantwortlich zu machen sind, ist entgegenzuhalten, dass in einer grossen Anzahl von Fällen eine sichere Aetiologie für die Entwicklung der Eiweissausscheidung überhaupt nicht nachweisbar ist.

Alle die Argumente, die man anführen könnte, und die man auch thatsächlich angeführt hat, um die cyklische Albuminurie auf entzündliche Vorgänge in der Niere zurückzuführen, scheinen mir ausserordentlich dürftig zu sein. Ebenso angreifbar sind mir aber andererseits auch die



Beweisgründe, welche man herangezogen hat, um das Vorkommen einer functionellen Albuminurie ohne Nephritis zu erweisen. Die für viele Fälle dieser Krankheitsgruppe charakteristische völlige Gesundung der Individuen schliesst eine in der Entwickelung begriffene Nephritis nicht aus; der Jahre lang dauernde Verlauf und die dann noch eintretende Rückbildung des Leidens darf mit ebenso wenig Recht gegen einen entzündlichen Process verwerthet werden, seitdem Beobachtungen bekannt geworden sind, nach denen echte Nephritiden nach jahrelangem Bestehen noch in völlige Heilung übergegangen sind. Auch aus dem Fehlen consecutiver Organveränderungen (am Herzen etc.) ergeben sich für die richtige Deutung der vorliegenden Albuminurie keine bindenden Schlüsse, da Folgeerscheinungen auch bei den organischen Nierenaffecten lange Zeit ausbleiben, resp. nicht nachweisbar sein können.

Auch dem Verhalten der Harnstoffausscheidung möchte ich für die Frage, ob es sich bei der cyklischen Albuminurie um einen entzündlichen Process in den Nieren handelt oder nicht, eine ausschlaggebende Bedeutung nicht beilegen. Rudolph betont allerdings, dass bei der cyklischen Albuminurie die Harnstoffausscheidung vermehrt, bei Nierenentzündung dagegen vermindert, niemals aber vermehrt ist. Indessen diese Befunde zeigen durchaus kein typisches Verhalten. Die Versuche, über die Harnstoffausscheidung bei der Nephritis sind zunächst nicht eindeutig; so findet z. B. Fleischer recht häufig eine erhebliche Zurückhaltung von Harnstoff, während nach Kornblum eine Verminderung der N-Ausfuhr bei Nephritis nicht vorhanden ist; ebenso konnte Köhler in 4 Fällen von parenchymatöser und interstitieller Nephritis eine erhebliche Differenz zwischen N-Einfuhr und N-Ausfuhr nicht nachweisen. Eine Aufklärung über diese sich widersprechenden Resultate liefern die Untersuchungen von v. Noorden und Ritter: nach diesen Autoren lösen bei chronisch-nephritischen Processen Perioden mit guter und Perioden mit schlechter N-Elimination einander ab. Deswegen folgert v. Noorden: „dass es ein typisches, gleichbleibendes Verhältniss zwischen der N-Aufnahme und der N-Abgabe beim chronisch Nierenkranken nicht giebt, sondern dass gerade der Wechsel in diesem Verhalten dem Stoffwechsel der Nierenkranken den bezeichnenden Stempel aufdrückt.“ Die An- oder Abwesenheit von hyalinen Nierencylindern spielt ebenfalls keine gar so grosse Rolle: ihre Bedeutung für die Diagnose habe ich bereits früher erörtert.

Allen diesen Momenten gegenüber beanspruchen meines Erachtens bei der Discussion über die Pathogenese dieser fraglichen Eiweissausscheidungen die meiste Berücksichtigung die in einigen Fällen beobachtete kurze Dauer der Erkrankung und die zahlreichen individuellen Schwankungen gegenüber den verschiedenen Schädlichkeiten.

Sollen wir thatsächlich gröbere Structurveränderungen in den Nieren annehmen bei einer cyklischen Albuminurie, die gelegentlich — ohne nachweisbare Veranlassung — wenige Tage hindurch besteht, um dann auf Monate und Jahre, event. für immer zu verschwinden? Können wir wirklich an eine Texturerkrankung denken, wenn wir sehen, dass der Eiweissgehalt bei gleichbleibendem specifischem Gewichte des Harns von 9 pM. bis auf Spuren Albumen im Verlauf von 1—2—3 Stunden schwindet, wenn wir uns davon überzeugen, dass Einwirkungen, die erfahrungsmässig einen schädlichen Einfluss auf die Eiweissausscheidungen



bei der Nephritis haben, beispielsweise der Genuss bestimmter Nahrungs- und Genussmittel, überreiche Mahlzeiten, übermässige Muskelanstrengungen etc. ganz ohne Bedeutung sind für den Verlauf der cyklischen Albuminurie, wenn wir all' die unerklärlichen Sonderheiten berücksichtigen, durch die sich zahlreiche Fälle dieser eigenthümlichen Erkrankung auszeichnen?

Angesichts aller dieser Schwierigkeiten halte ich es für richtig, klinisch 2 Gruppen von cyklischen Albuminurien zu unterscheiden. Die erste Gruppe umfasst die sicheren Fälle echter Nephritis mit cyklischer Eiweissausscheidung, event. auch die Fälle, in denen sich die cyklische Albuminurie, ohne dass ein charakteristischer, für einen entzündlichen Process in der Niere sprechender Befund zu erheben wäre, an eine vorausgegangene Nephritis anschliesst. Zur zweiten Gruppe rechne ich alle cyklischen Albuminurien, denen zuverlässige Symptome für die Annahme einer Nierenentzündung fehlen — gleichgiltig, ob der Cyklus der Eiweissausscheidung von der aufrechten Körperhaltung oder von anderen häufig nicht zu erklärenden Momenten abhängig ist. Müssen wir auch die Möglichkeit zugeben, dass trotz aller Eigenthümlichkeiten, die uns das Krankheitsbild der cyklischen Albuminurie in seinem Verlaufe bietet, diesen Processen in jedem Falle entzündliche Nierenveränderungen zu Grunde liegen, so kommen wir doch — darin stimme ich Heubner vollständig bei — praktisch weiter, wenn wir zunächst eine Trennung dieser Erkrankungsformen vornehmen, als wenn wir alles „in einen Topf werfen".

Volle Sicherheit über die vorliegenden Störungen der bis jetzt noch zweifelhaften Formen der cyklischen Albuminurie können natürlich nur Sectionsbefunde bringen; so lange diese fehlen, wird dem Zweifel immer Raum gegeben sein.

Mag auch ein Theil dieser fraglichen Eiweissausscheidungen sich später als echte Nephritis erweisen, der Fall war eben zweifelhaft bis zum Auftreten eindeutiger Symptome.

Halten wir uns demnach zur Zeit nicht für berechtigt, jeden Fall von cyklischer Albuminurie im Sinne einer Nephritis zu deuten, so bleibt immer noch die Frage offen: wie erklärt sich diese Art der Eiweissausscheidung?

Dass wir es hier nicht mit einer sogenannten physiologischen Albuminurie zu thun haben, bedarf erst keiner Begründung; die mit unseren klinischen Untersuchungsmethoden nachgewiesenen Eiweissmengen sind viel zu gross, als dass wir an physiologische Vorgänge denken könnten. Pathologisch sind diese Befunde unter allen Umständen, fraglich bleibt es nur, worin die vorliegenden Veränderungen bestehen. Die meisten der bisher in der Literatur besprochenen Theorien über das Zustandekommen des Phänomens der Eiweissausscheidung im Harn — absolut



niedriger Blutdruck (Runeberg), verminderte Stromgeschwindigkeit des Blutes (Heidenhain), Autointoxication von der Verdauung — geben uns keine genügende Aufklärung über das eigenthümliche Verhalten der Eiweissausscheidung in den verschiedenen Fällen von cyklischer Albuminurie.

Die Annahme, dass es sich bei der cyklischen Albuminurie um einen fehlerhaften Stoffwechsel handelt, der sich nach da Costa in einer vermehrten Ausscheidung von Uraten und Oxalaten äussert, durch deren Reiz ein Congestionszustand der Nieren und weiter eine leichte Entzündung der Rindensubstanz verursacht wird, ist so wenig gestützt, dass ich nicht auf dieselbe einzugehen brauche. Die Angaben Teissier's, dass die Eltern der an dieser Krankheit leidenden Patienten fast immer Arthritiker sind, habe ich nie bestätigt gefunden. Ob eine hereditäre Disposition für die Entwickelung der cyklischen Albuminurie anzunehmen ist, lasse ich dahingestellt. Die Frage der Erblichkeit der chronischen Nephritis ist in jüngster Zeit von Pel behandelt worden; im Gegensatz zu den meisten Autoren glaubt dieser Autor an der Hand verschiedener eklatanter Fälle der Heredität eine gewisse Bedeutung für dieses Leiden zuschreiben zu müssen. Besonders interessant ist eine Beobachtung Pel's, nach der in 3 Generationen einer Familie nicht weniger als 18 Mitglieder an chronischem Nierenleiden erkrankten. Söhne und Töchter waren in gleicher Anzahl ergriffen.

Eine familiäre Veranlagung für die cyklische Albuminurie darf jedenfalls mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen sein; den bisher von Heubner, Hoxon, Schön, Lacour und Rudolph mitgetheilten, nicht mehr sehr seltenen Fällen von familiärer cyklischer Albuminurie kann ich einen neuen hinzufügen; auch 2 meiner Patienten waren Geschwister. Von einer gichtischen Diathese als Quelle des Nierenleidens, wie sie neben da Costa und Teissier auch Lacour annimmt, konnte auch in diesen beiden Fällen keine Rede sein; die Eltern der beiden Kranken waren gesund, ein Fall von Gicht war auch in der weiteren Familie nicht vorgekommen.

Noch eine andere Krankheit ist mit der cyklischen Albuminurie in Beziehung gebracht worden, die paroxysmale Hämoglobinurie. Wie Rosenbach gezeigt hat, findet im Beginn eines Anfalles von paroxysmaler Hämoglobinurie nur eine Ausscheidung von Eiweiss (ohne Blutfarbstoff) statt, und gehen leichtere Anfälle überhaupt nur mit Albuminurie und nicht mit Hämoglobinurie einher.

Das Zusammentreffen von cyklischer Albuminurie und paroxysmaler Hämoglobinurie habe auch ich in einem Falle beobachtet; derselbe kam in meine Behandlung mit den Erscheinungen der cyklischen Albuminurie; im Laufe der Beobachtung traten wiederholt Anfälle von paroxysmaler Hämoglobinurie auf, in den freien Intervallen bestand analog dem Fall von hämorrhagischer Nephritis die cyklische Albuminurie dauernd fort.

Der Fall, der auch dadurch ein besonderes Interesse verdient, dass sich bei demselben die paroxysmale Hämoglobinurie auf dem Boden der hereditären Syphilis entwickelt hatte, betrifft ein Mädchen, das jetzt im Alter von 10 Jahren steht. Die junge Patientin zeigte angeblich schon bei der Geburt vom Vater her ererbte Zeichen von Lues; Sublimatbäder führten zum Verschwinden der damals bestehenden Erscheinungen. Weitere Infectionskrankheiten soll das Mädchen nicht gehabt haben. Seit ihrem 6. Lebensjahre leidet die Pat. an typischen Anfällen von paroxysmaler Hämoglobinurie, die besonders im Winter, häufig aber auch im Sommer, sobald sich die Kranke einer auch nur geringfügigen Kälteeinwirkung aussetzt, auftreten.

Der Anfall wird durch einen ganz regulären Schüttelfrost eingeleitet, die Temperatur steigt dann bis auf 39,5—40° R., gleichzeitig klagt die Kranke über Abgeschlagenheit, über ziehende Schmerzen im Rücken und in den Extremitäten, über



Gefühl von Druck in Magen- und Lebergegend: zuweilen ist Brechneigung vorhanden. Die Haut erblasst und nimmt eine gelbliche Färbung an, die Ohren, die Spitzen der Finger, der Zehen und der Nase werden cyanotisch. Nach mehrstündigem Bestehen des Anfalls sinkt unter Schweissausbruch und mit Nachlass aller subjectiven Beschwerden die Temperatur. Der erste Anfall, den ich bei der Pat. zu beobachten Gelegenheit hatte, fiel auf den 19. Februar 1900. In der der Attacke vorausgehenden 14tägigen Beobachtungszeit hatte ich bei der Pat. in wiederholten Untersuchungen die charakteristischen Zeichen einer cyklischen (orthotischen) Albuminurie (ohne Cylindrurie) festgestellt. Der von mir beobachtete Anfall zeigte die oben erwähnten Symptome. Beide Sclerae und die gesammte Hautoberfläche waren gelblich gefärbt; an den Knöcheln und Augenlidern war ein leichtes Oedem nachweisbar, der Puls klein, 96 in der Minute, Temperatur 39,5; die Leber überragte den Rippenbogen um 2, die Milz den Thoraxrand um 1 Querfinger; an der Herzspitze war ein schwaches systolisches (anämisches) Geräusch hörbar. Im Uebrigen ergab die physikalische Untersuchung der Kranken nichts von Bedeutung.

Der Urin war von gesättigt dunkelrother Farbe; spectroskopisch liess sich Methämoglobin nachweisen; die Reaction des Harns war schwach alkalisch, das spec. Gewicht 1022. Der Harn enthielt Eiweiss 0,5 p.-M., keinen Gallenfarbstoff; mikroskopisch fanden sich ganz vereinzelte rothe Blutkörperchen, Pigmentcylinder und schmale, hyaline Cylinder, Nierenepithelien, sowie Ausscheidungen von amorphen, harnsauren Salzen und von oxalsaurem Kalk.

Die Untersuchung des Blutes während des Anfalls ergab eine Menge von 2 450 000 rothen Blutkörperchen und eine Herabsetzung des Hämoglobingehaltes auf 56 pCt.; das Aussehen der rothen Blutkörperchen war unverändert. Nach 2—3 Tagen war die Hämoglobinurie wieder verschwunden. An dem 2. und 3. Tage wechselten hellgefärbte Urine mit dunkelrothbraun aussehenden Harnen ab; gewöhnlich war in dem frühmorgens nach dem Aufstehen gelassenen Urin kein Blutfarbstoff mehr nachweisbar, dagegen enthielt der in der Poliklinik gegen 11 Uhr entleerte Urin wieder reichlich Hämoglobin, so dass man annehmen kann, dass in dem vorliegenden Falle nicht nur Kälteeinwirkung, sondern auch Gehen Hämoglobin hervorzurufen im Stande war. Nach dem Abklingen der Attacke begann wieder die cyklische Eiweissausscheidung im Sinne einer orthotischen Albuminurie. Während einer weiteren Beobachtungszeit von $^3/_4$ Jahren traten neue Attacken von paroxysmaler Hämoglobinurie in ziemlich regelmässigen Intervallen alle 4—8 Wochen auf. Am 26. November untersuchte ich die Patientin vorläufig zum letzten Mal; das subjective Befinden war im allgemeinen gut; die orthotische Albuminurie bestand unverändert fort; das Eiweissmaximum betrug 1,5 pM.; mikroskopisch waren nur spärliche Rundzellen, keine Cylinder nachweisbar. Erst im Mai dieses Jahres wurde mir die Patientin wieder zugeführt, gerade als sie auf's Neue einen Anfall von paroxysmaler Hämoglobinurie zu überstehen hatte. In dem Verhalten der Eiweissausscheidung hat sich bis jetzt absolut nichts geändert. Der Vater der Kranken giebt an, dass die Anfälle in denselben Intervallen wie früher auftreten.

Ob bei der cyklischen Albuminurie ähnliche Prozesse eine Rolle spielen wie bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, lässt sich zur Zeit nicht entscheiden; gewisse Beziehungen der einen Affection zu der andern können nicht von der Hand gewiesen werden. Der Umstand, dass es Unverricht und mir selbst nicht gelungen ist, in einem typischen Falle von cyklischer Albuminurie durch eingreifende Kältewirkungen den Typus zu verwischen, resp. bei fehlender Albuminurie z. B. Abends eine solche zu erzeugen,



spricht nicht ohne Weiteres gegen einen Zusammenhang beider Krankheitszustände — auch die paroxysmale Hämoglobinurie lässt sich nicht immer durch Kälte hervorrufen; andererseits liegen aber auch Beobachtungen von Rudolph und Heubner vor, nach denen Recidive der cyklischen Eiweissausscheidung besonders gern zur Winterszeit eintreten. Aber auch hierbei bestehen wohl, wie auch die Fälle Osswald's beweisen, individuelle Verschiedenheiten; ich selbst konnte einen ungünstigen Einfluss der kälteren Jahreszeit auf den Verlauf der cyklischen Albuminurie nur in wenigen Fällen feststellen; bei der Mehrzahl meiner Kranken war ein Unterschied in der Eiweissausscheidung in den Sommer- und Wintermonaten nicht zu constatiren. Im Uebrigen kommt ja auch die paroxysmale Hämoglobinurie nicht nur im Winter, sondern, wie auch der von mir mitgetheilte Fall beweist, auch im Sommer zur Beobachtung.

Andere Berührungspunkte zwischen diesen beiden Zuständen sehe ich hauptsächlich in den beiden Anomalien eigenen, anfallsweise auftretenden Krankheitserscheinungen, die hier wie da an gewisse, aber durchaus nicht regelmässige Prädilectionszeiten gebunden sein können, in dem gleichmässig chronischen Verlauf beider Krankheiten, in der Toleranz, mit der der Organismus das eine wie das andere, meist über Jahre sich hinziehende Leiden erträgt, in dem familiären und hereditären Charakter beider Anomalien, weiterhin darin, dass sich — wie in einem Falle von Bastianelli — bei ein und demselben Kranken durch dieselbe Schädlichkeit, durch Gehen, bald Hämoglobinurie, bald nur vorübergehende Albuminurie hervorrufen lässt, ferner darin, dess es Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie giebt, in denen gelegentlich überhaupt nur Eiweiss, aber kein Blutfarbstoff mit dem Urin ausgeschieden wird, dass also gewissermassen Anfälle von cyklischer Albuminurie abwechseln können mit solchen echter paroxysmaler Hämoglobinurie, ferner darin, dass man hier wie da in dem Urin während des Anfalles Cylinder, Epithelien, harnsaure Salze etc. finden kann und schliesslich und letztens in dem Umstande, dass bei beiden Erkrankungen mit der Möglichkeit zu rechnen ist, dass es zu bleibenden Störungen der Nieren kommt.

Bin ich nun auch geneigt, eine nähere, noch nicht genauer bekannte Beziehung zwischen Hämoglobinurie und der cyklischen Albuminurie zuzugeben, so kann ich doch nicht so weit gehen, jede Form der cyklischen Albuminurie als Hämoglobinurie leichteren Grades zu bezeichnen (Ralfs), bei welcher nur so geringe Mengen Hämoglobin im Blute vorhanden sind, dass Leber und Milz (nach Ponfick) für die Ausscheidungen derselben ausreichen und bei welcher nur spärliche Mengen von (verändertem) Eiweiss durch die Nieren aus dem Blute entfernt werden. Gewiss kann man sich vorstellen, dass das Eiweiss leichter die Zellen passirt als das Hämoglobin, und dass bei der geringeren Schädigung der cyklischen Albuminurie die Zellen die Fähigkeit bewahren, das Hämoglobin festzu-



halten; allein schon das seltene Zusammentreffen dieser beiden Erkrankungsformen spricht gegen einen so festen Zusammenhang.

Ich möchte mich hier nicht weiter in Hypothesen ergehen, die zunächst ganz zweifelhaft bleiben müssen. Das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie ist vorläufig noch so wenig erforscht, dass wir — wenigstens zur Zeit — aus dem Studium dieser Krankheit kaum einen Gewinn für das Verständniss der cyklischen Albuminurie erwarten dürfen.

Bleiben wir auf dem sicheren Boden der Thatsachen, so müssen wir für das Zustandekommen der cyklischen Albuminurie analog dem Verhalten bei anderen pathologischen Eiweissausscheidungen entweder eine Veränderung der Circulationsverhältnisse innerhalb der Glomeruli oder eine Veränderung des die Knäuel bedeckenden Epithels annehmen.

Dass diese Anomalien in einem Theile der Fälle von cyklischer Albuminurie in anatomischen Läsionen ihren Grund haben, ist bereits erörtert worden; für die anderen Fälle, bei denen die Störungen rein functioneller Natur sind, dürfen die cyklischen Albuminurien auf eine veränderte Ernährung des Epithels resp. auf veränderte Circulationsverhältnisse zurückzuführen sein. Die Ursache der schlechten Ernährung der Nierenepithelien, besonders der Glomerulusepithelien, finde ich in der bei der Mehrzahl der Kranken bestehenden — häufig auch durch eine Herabsetzung des Hämoglobingehaltes sich kennzeichnenden — Anämie, in einer event. gleichzeitig vorhandenen Oxalurie etc. Dass nicht jede Anämie zur Albuminurie führt, widerspricht dieser Auffassung nicht; sicher ist die Schädigung der Epithelien durch den Sauerstoffmangel in der Regel so gering, dass sie ihre Fähigkeit, Eiweiss zu retiniren, behalten; damit das Nierenfilter für Eiweiss vorübergehend durchlässig wird, ist es es nothwendig, dass das eine oder das andere der die Albuminurie begünstigenden Momente zur Schädigung des Epithels noch hinzutritt. Um Eiweiss unter den besprochenen Bedingungen hervorzurufen, genügt schon, wie Rudolph mit Recht hervorhebt und an einem Falle beweist, der in der vorsichtigsten Weise vermehrte Blutdruck. Bei einem 15jährigen Knaben, der an cyklischer Albuminurie litt, machte Rudolph folgendes Experiment: Der Knabe durfte Morgens das Bett nicht verlassen und musste in seiner Gegenwart im Bette liegend den Urin entleeren, der immer völlig eiweissfrei war. Gegen 10 Uhr Morgens, zu einer Zeit, wo gewöhnlich das Eiweiss zu erscheinen pflegte, wurde der Knabe aus dem Bette herausgenommen und, um ihn in die Schräglage zu bringen, gegen ein Plättbrett gelehnt, das mit dem Fussboden einen Winkel von 45° bildete. 20 Minuten verharrte der Knabe in dieser Stellung. Der nunmehr entleerte Urin zeigte bei der Prüfung eine deutliche Eiweissreaction.

Dass die Gefässveränderung in der Genese der cyklischen Albuminurie eine wichtige Rolle spielt, geht auch hervor aus den von Ostwalt mitgetheilten intraoculären Complicationen, die sich in Form von Blutungen oder als perivasculäre Entzündungsherde documentiren und ferner aus der bei vielen Patienten bestehenden Neigung zu allerlei localen, vasomotorischen Störungen, die sich häufig in fleckiger Hyperämie der Haut und in Quaddelbildung etc. äussern.

So einleuchtend diese Deutung der cyklischen Albuminurie nun auch ist, so bringt sie uns doch nicht über die Schwierigkeit hinweg, dass dasselbe Moment, z. B. Bewegung und aufrechte Stellung des Körpers bei Individuen, die zur Albuminurie disponirt sind, nur zu bestimmten Stunden und nicht immer Eiweissharnen erzeugt.



Thatsächlich herrscht über diese Eigenthümlichkeit, wie über viele andere Fragen, die die zahlreichen Unregelmässigkeiten der Eiweissausscheidungen betreffen, noch tiefes Dunkel; so viel wir einer sorgfältigen Forschung auf diesem Gebiete auch verdanken, für die Erklärung dieser Beobachtungen fehlt vorläufig noch das richtige Verständniss.

Der unvollständige Einblick in die pathologischen Störungen der cyklischen Albuminurie legt uns die grösste Reserve auf bezüglich der Prognose dieses Leidens. Von den meisten Aerzten wird die Erkrankung als eine gutartige bezeichnet, doch möchte ich mit grösstem Nachdruck davor warnen, die cyklische Albuminurie als ein ganz unschuldiges und gleichgiltiges Leiden anzusehen. Im Wesentlichen hängt die Prognose der cyklischen Albuminurie natürlich ab von der Natur derselben, d. h. von der zu Grunde liegenden Ursache und der Möglichkeit, diese zu beseitigen. Deshalb sind die auf einem organischen chronischen Nierenleiden beruhenden Fälle naturgemäss die ungünstigeren; günstiger sind die von rein functionellen Störungen abhängigen Formen. Immerhin wird man im Einzelfalle gut thun, auch hierbei die Prognose nicht absolut günstig zu stellen, einmal, weil man nie mit absoluter Sicherheit feststellen kann, ob es sich wirklich nur um functionelle Störungen handelt und zweitens, weil möglicherweise eine sehr lange fortbestehende rein functionelle cyklische Albuminurie schliesslich doch zu einem ernsten Nierenleiden führen kann. Jedenfalls sollte man mit der Annahme einer rein functionellen Störung immer sehr vorsichtig sein; namentlich sollte man nie nach einer einmaligen Beobachtung ein definitives Urtheil aussprechen.

Wichtig für die Prognose ist ferner die Berücksichtigung der Anamnese (das Vorausgehen von Infectionskrankheiten etc.) und die Beachtung aller, auch der scheinbar kleinsten Störungen, wie Kopfschmerzen, Nasenbluten, sowie selbstverständlich die genaueste Untersuchung der Organe und des Urins. Ist man für die Beurtheilung der Prognose ausschliesslich auf den Eiweissbefund im Urin angewiesen, so giebt es kein anderes Zeichen, um die leichten Formen von den schweren zu unterscheiden, als das Verschwinden des Eiweisses. Der Untersuchungsarzt einer Versicherungs- und Militärbehörde kann deswegen sein Urtheil über die Prognose einer fraglichen cyklischen Albuminurie nur gründen auf das Ergebniss späterer Untersuchungen. „Die Lebensversicherungsgesellschaften, welche selbstverständlich vorsichtig sein müssen, nehmen solche (cyklische) Albuminuriker nicht auf, aber sie sollten sie nicht definitiv ablehnen“, sagt Stockvis, „sondern die Untersuchung nach einiger Zeit wiederholen, da die Prognose im Allgemeinen eine sehr günstige ist“.

Den Vorschlag, Alle, deren Urin Eiweiss enthält, bei der Lebens-Versicherung mit einer Extraprämie zu belasten, hält Symonds, dem ich mich hierin anschliessen möchte, für ungerecht, weil dadurch



ganz unschuldige Fälle mit betroffen werden könnten. So lange noch Spuren von Eiweiss im Harn nachweisbar sind, kann die Prognose ernst sein. Ungünstiger wird diese Vorhersage durch die lange Dauer der cyklischen Albuminurie, durch Alterationen der Diurese (Polyurie), durch die Gegenwart von Nierenelementen, Cylindern etc., durch Herzhypertrophien und -dilatationen, durch harten Puls und Aortengeräusche, durch intraoculäre Complicationen, durch Symptome von Urämie (Kopfschmerzen etc.), durch Oedeme, durch abnorme Magerkeit oder Fettleibigkeit, durch abusus spirit. und schliesslich durch das Vorkommen von Nierenerkrankungen in der Familie der betreffenden Patienten.

Bezüglich der Therapie kann ich mich kurz fassen. Für die von organischen Nierenleiden abhängigen Formen der cyklischen Albuminurien kommen die für die Grundkrankheit geltenden Behandlungsmethoden in Betracht; hat man auch nur den leisesten Verdacht, dass es sich um eine echte Nierenentzündung handeln könnte, so wird man die Behandlung natürlich nach denselben Grundsätzen einzurichten haben. Bei den auf rein functionelle Störungen zurückzuführenden Fällen von cyklischer Albuminurie wird man zunächst bestrebt sein, das die Eiweissausscheidung begünstigende Moment zu ermitteln. Beobachtet man eine deutliche Abnahme resp. ein Schwinden des Eiweisses am Nachmittage, und lässt sich thatsächlich feststellen, dass das Mittagessen die Albuminurie in dieser günstigen Weise beeinflusst, so wird man den Versuch machen, nach den von Edel vorgeschlagenen Principien durch die vorsichtige systematische Uebung des Herzens und durch reichlichere Verabreichung von Nahrung am Vormittage auf die Albuminurie einzuwirken.

Bei den rein orthotischen Albuminurien werden wir uns auf die Hebung des Allgemeinbefindens und die Behandlung der Anämie zu beschränken haben; den Kranken ins Bett zu legen und mit diätetischen Anordnungen zu quälen, ist unnöthig und zwecklos; er soll sich vor Erkältungen hüten und alles vermeiden, was zu einer Congestion nach den Nieren führen könnte.

Trotz vieler ausgezeichneter Arbeiten über die cyklische Albuminurie hat man bisher diese Form der Nierenerkrankungen keineswegs genügend gewürdigt; es rührt dies vielleicht zum Theil daher, dass sie ohne jedes Symptom verlaufen kann, zum Theil aber sicher auch daher, dass man dieser Erkrankung von Seiten der Aerzte noch nicht das ihr gebührende Interesse entgegenbringt. Charakteristisch wird immer in erster Linie die Veränderung der Urinsecretion bleiben; daher ist eine sorgsame Harnuntersuchung zur Erkenntniss der Krankheit conditio sine qua non. Jeder Arzt muss es sich zur Pflicht machen, Harnproben von den verschiedenen Tageszeiten in der ausführlich besprochenen Weise mit aller Sorgfalt zu untersuchen, bei positivem Befunde die Harnuntersuchungen längere Zeit hindurch wiederholt auszuführen und die Prüfung

nicht nur auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Eiweiss zu beschränken, sondern vor Allem auch auf die mikroskopische Untersuchung des centrifugirten Harnsedimentes auszudehnen.

Geschieht dies, so ist zu hoffen, dass mit der wachsenden Erfahrung viele bisher noch dunkle Punkte dieses Krankheitsbildes ihre Aufklärung finden werden.

Die von Dreser und v. Leube auf der 74. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Karlsbad am 25. September d. J. in ihrem Vortrage über physiologische Albuminurie zum Ausdruck gebrachten, unser Thema berührenden Beobachtungen und Ansichten konnten in der vorliegenden Arbeit nicht mehr berücksichtigt werden, da das Manuskript derselben lange vorher der Redaction dieser Zeitschrift zur Drucklegung übergeben worden ist.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geh.-Rath Ewald bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und sein dauerndes Interesse an diesen Untersuchungen zu besonderem Dank verbunden.



XVII.

Zur Frage der Resorptionsmechanismen.

I. Können nur wasserlösliche Körper im Darme resorbirt werden?

Von

Dr. **Ludwig Hofbauer,**

Assistent der 3. medicin. Abtheilung im allgemeinen Krankenhause in Wien.

Die Frage nach den im Darmkanale sich abspielenden Resorptionsmechanismen hat bereits seit Decennien aufgehört, lediglich die Physiologen zu interessiren. Sie nimmt weitgehendes klinisches Interesse für sich in Anspruch, weil z. B. mit dem Streit, ob normaliter nur wasserlösliche Körper aus dem Darmlumen durch Resorption in den Kreislauf gelangen können, oder auch wasserunlösliche, in unlöslichem Zusammenhange die beiden klinisch so wichtigen Fragen stehen:

1. Können Mikroorganismen die gesunde Darmwand passiren und derart aus dem Darminhalt in die Blutbahn einbrechen?

2. Müssen die in den Darmkanal eingeführten Heil- und Nährstoffe wasserlöslich sein resp. werden, um vom Organismus verbraucht werden zu können, oder nicht?

Für die Beantwortung dieser Fragen sind am ehesten die Resultate zu verwerthen, welche das Studium der Fettresorption zu Tage förderte. Fett ist wasserunlöslich und tritt nach dem Eindringen in die Darmwand daselbst wieder als ungelöstes Tröpfchen zu Tage; daher lassen sich an diesem Objecte für die Beantwortung obiger Fragen am besten Vorstudien anstellen.

Nun stehen sich zwei Ansichten diesbezüglich gegenüber. Die Einen behaupten: Das Fett muss insgesammt in wasserlösliche Form gebracht — d. h. verseift — werden, um aufgenommen werden zu können und wird dann innerhalb der Darmwand wieder restituirt, in Fett rückverwandelt, die Anderen leugnen die Nothwendigkeit der Verseifung alles Fettes behufs Resorption desselben.

Wesentliche Stützen zu Gunsten der letzteren Ansicht bedeuten eine Reihe von Arbeiten der Wiener Schule, welche den Weg der Fetttröpfchen

durch den Basalraum[1]) und die Zellen bis in die Lymphgefässe hinein in ununterbrochener Reihenfolge demonstrirten und den Pumpmechanismus aufdeckten, welcher vom muskulären Apparate der Darmzotte geleistet, den Transport des Fettes in die grösseren Lymphwege besorgt (v. Basch [1], v. Brücke [2]). So sehr aber auch die gefundenen Thatsachen die Resorption wenigstens eines grossen Theiles des Fettes ohne vorherige Verseifung nahelegten, immer wieder taucht die Ansicht auf, nur nach Umwandlung in wasserlösliche Form sei eine Aufnahme des Fettes vom Darme aus möglich.

Insbesondere seit der Verbreitung physikalisch-chemischer Kenntnisse unter den Medicinern glaubte man die Erklärung aller Resorptionsvorgänge auf physikalisch-chewischer Grundlage basiren zu können, weil einige Phänomene derselben den auf diesem Wege gewonnenen Resultaten nicht widersprachen. Trotzdem weitere Untersuchungen (Höber [3], Durig [4]) alsbald zeigten, dass selbst die Resorption einfacher Salzlösungen keineswegs entsprechend den Gesetzen der Osmose vor sich gehe, die lebendigen Häute sich mit todten Membranen gar nicht vergleichen lassen, blieben doch einzelne Autoren auf dem Standpunkte stehen: „Alle Verdauung sämmtlicher Nährstoffe und zwar mit Einschluss der Fette beruht auf hydrolytischer Spaltung, wodurch in wässerigen Flüssigkeiten lösliche Substanzen entstehen, welche den resorbirenden Zellen zur Verfügung gestellt werden" (Pflüger [5]).

Dass man die Fetttröpfchen bei mikroskopischer Untersuchung des in Resorption begriffenen Darmes überaus nahe der Oberfläche schon wieder findet, mithin bei Annahme vorheriger Verseifung voraussetzen musste, auf dem mikroskopisch kleinen Wege von der Oberfläche bis zu den derselben am meisten naheliegenden Fetttröpfchen der Darmwand habe sich auch schon wieder die Restitution der Seife vollzogen, genirte nicht. Man berief sich auf Ewald's (6) Versuche, der nachwies, dass lebende Darmschleimhaut im Stande ist, aus Seife und Glycerin Fett zu reconstruiren. Nun beweisen dieselben zwar die Möglichkeit einer solchen Reconstruction, dass aber alles Fett reconstruirt werden müsse, weil es vorher verseift worden, zu Gunsten dieser Annahme sind sie nicht zu verwerthen. Sonst müsste der Versuch Munk's (7), der eine Beistellung des Glycerins von Seiten des Organismus nachweisen konnte, wenn dasselbe anlässlich der Reconstruction des Fettes in ungenügender Menge vorhanden war, den Schluss gestatten, dass dieser Vorgang jedesmal und regelmässig bei jeder Fettverdauung Platz greife.

Während nun keine einzige Thatsache dafür spricht, dass alles

---

1) Das von manchen Seiten geleugnete Vorhandenseis von Fetttröpfchen im Basalsaume während der Fettresorption hat neuestens Kischensky (Beitr. z. pathol. Anatomie u. allgem. Pathologie, Bd. 32) wieder bestätigt.



Fett vor der Resorption verseift werden **muss**, lässt sich eine Reihe von Versuchsresultaten unter dieser Annahme nicht leicht verstehen, ja absolut nicht erklären.

So hatten **Munk** (8) sowohl, als **Rosenberg** (9) dargethan, dass Fett ebenso gut ausgenutzt wird, als die entsprechenden Mengen von Seifen. Bei den anerkannt schlechten Verhältnissen für vollkommene Verseifung im Darm müsste eine bessere Ausnutzung im Falle der Seifenverfütterung erwartet werden, wo die Vorbereitung des Fettes für die Aufsaugung, die Verseifung, schon durchgeführt worden war.

Ferner diffundiren selbst die Lösungen der Seifen in reinem Wasser langsam und schlecht genug. Im Darme nun finden sich aber niemals solche Lösungen von Seifen in reinem Wasser. Eine Unmenge der verschiedensten Salze und Verunreinigungen, sowie die im Uebermaasse vorhandene Kohlensäure, bedingen die dauernde Dissociation und Zersetzung der Seifen. Es können daher die bei den Versuchen mit reinen Seifenlösungen erzielten Resultate hier gar nicht verwerthet werden.

Endlich haben mehrere Arbeiten in letzter Zeit in unzweifelhafter Weise dargethan, dass wasserunlösliche Substanzen aus dem Darminhalt aufgenommen werden.

Schon vor drei Jahren publicirte ich (10) einen diesbezüglichen Versuch. Es wurden Hunde mit Butter gefüttert, welche mittels des Fett-Farbstoffes Alcanna roth gefärbt war, und auf der Höhe der Verdauung getödtet, um das gefärbte Fett auf seinem Wege in die Chylusgefässe zu verfolgen. Der Farbstoff ist erstens im Wasser unlöslich, kann daher nicht resorbirt werden, wenn Wasserlöslichkeit wirklich unerlässliche Vorbedingung für die Resorptionsmöglichkeit ist. Zweitens schlägt seine Farbe vom Rothen in's Blaue um, wenn an Stelle der sauren oder neutralen Reaction alkalische auftritt, was anlässlich der Verseifung unbedingt nöthig ist.

Wenn daher **alles** aufgenommene Fett vor seiner Resorption verseift werden **müsste**, dann müsste das Fett in der Darmwand bei einem solchen Versuche ungefärbt sein, weil der wasserunlösliche Farbstoff nicht aufgesogen werden könnte, und man müsste wenigstens streckenweise diesen Farbstoff in blauer Modification im Darmlumen finden, entsprechend der an dieser Stelle eben statthabenden Verseifung.

Nun findet man aber bei solchen Fütterungsversuchen in den Chylusgefässen der Darmwand roth gefärbtes Fett, im Darminhalt aber, auch in den der Darmwand anhaftenden Partieen, niemals blauen Farbstoff; es muss mithin Fett unverseift resorbirt werden können.

Pflüger (11) suchte die Beweiskraft dieser Versuche durch den Einwand herabzusetzen, der Farbstoff sei in Galle, Glycerin und Snifen löslich. Nun gilt dies aber — und auch das in beschränktem Maasse — **nur** für den rothen Farbstoff, also diejenige Form, welche blos an

Butter gebunden im Darme sich findet. Diese Bindung des Farbstoffes an das Fett ist aber eine so innige, dass sicherlich nichts von demselben an jene vorerwähnten, unvergleichlich weniger Lösungsvermögen besitzenden Substanzen abgegeben wird. Im Gegentheil, jede Spur von Farbstoff würde diesen Stoffen von Seiten des Fettes sofort entrissen. Das erweisen nicht nur meine eigenen, sondern auch Pflüger's diesbezüglichen Versuche . . . „Versuch mit rother, saurer Galle mit einem Tropfen ungefärbten Olivenöl. Im Laufe einer Stunde war der ganze Tropfen tiefroth und hob sich so von der Umgebung ab . . . (12). Die blaue Modification des Farbstoffes aber, die auch Pflüger bekommen (14, S. 25), welche anlässlich der Verseifung des Fettes ausfällt, ist in den hierbei entstehenden Producten und in Wasser unlöslich.

Nachdem ich dermaassen die gegen meinen Versuch erhobenen Einwendungen Pflüger's zurückgewiesen hatte (13), erhob derselbe in einer weiteren Veröffentlichung (14) Einsprache gegen den Werth meiner Vorversuche, bei denen ich gefärbte Butter in vitro verseifte. Diese seien „den physiologischen Verhältnissen nicht annähernd entsprechend", denn ich hätte angeblich „das Fett bei 100° C. mit ätzendem Alkali gespaltet". Bei der Verseifung, wie sie den physiologischen Verhältnissen annähernd entspricht, findet niemals eine Ausfällung eines blauschwarzen Farbstoffes statt". Diesen blauschwarzen Farbstoff erhielt er „durch Erhitzen von Natronlauge zum Sieden (!) und Eintragen eines Stückes Alcannin" (nicht gefärbtes Fett) „in die siedende Flüssigkeit".

Ich hatte diesen blauschwarzen Körper niemals bekommen und erwähnen können, denn ich wandte niemals Siedetemperaturen an und berechtigt auch keine Angabe meiner Arbeit zu diesem Schlusse. Wo in derselben Temperaturen angegeben sind, betrifft es Wärmegrade, die der Körperwärme entsprechen. Alle übrigen Versuche waren bei Zimmertemperatur angestellt.

Ebensowenig wurden „ätzende" Alkalien verwendet. Es sind die verwendeten Alkalien: „Magnesia usta und Natriumcarbonat" sowie „verdünnte, wässerige Kalilauge" (13, S. 263f) gewiss nicht zu stark gewählt. Mithin sind auch diese Einwände gegen meinen Versuch völlig belanglos. Seither hat eine Reihe weiterer Versuche meine Versuchsresultate bestätigt: Nicht bloss dem Körper eigene Stoffe (wie Fett) werden im Darme trotz Wasserunlöslichkeit resorbirt, sondern auch ihm fremde (wie Alcannaroth).

Friedenthal zeigte (15), dass der durch Waschen völlig gereinigte Darm ebenfalls Alkannafett gefärbt resorbirt (trotz des Mangels von Seife, Glycerin und Galle). Fernerhin stellte er an Kaninchen und Hunden Fütterungsversuche mit der colloidalen Kieselsäure (16) an. In dem hernach secernirten Harne der Versuchsthiere konnte nach Ver-



aschung im Platintiegel Kieselsäure nachgewiesen werden. Sie war mithin aus dem Darminhalt aufgenommen worden.

Die Gesammtheit dieser Versuchsresultate berechtigt wohl zu der Annahme: die Wasserlöslichkeit ist keine unerlässliche Vorbedingung für die Resorption einer Substanz im Darminhalt.

Literatur.

1. v. Basch, Sitzungsber. d. Wiener Academie d. Wissensch. Bd. 51, 62. — 2. v. Brücke, ebendas. Bd. 59, 65. — 3. Höber, Pflüger's Arch. Bd. 74. — 4. Durig, Pflüger's Arch. Bd. 85. — 5. Pflüger, ebendas. Bd. 80. S. 135. — 6. Ewald, Arch. f. Anat. u. Phys. 1883. Suppl. — 7. Munk, Arch. f. Phys. 1879. — 8. Munk, Centralbl. f. Phys. 1900. — 9. Rosenberg, Pflüger's Arch. Bd. 85. — 10. Hofbauer, ebendas. Bd. 81. — 11. Pflüger, ebendas. S. 375. — 12. Pflüger, ebendas. Bd. 85. S. 29. — 13. Hofbauer, ebendas. Bd. 84. — 14. Pflüger, ebendas. Bd. 85. S 18, 23, 12. — 15. Friedenthal, Arch. f. Physiol. 1900. — 16. Friedenthal, ebendas. 1902.

XVIII.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Göttingen.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. W. Ebstein.)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Nierenausschaltung auf die elektrische Leitfähigkeit des Blutes.

Von

Privatdocent Dr. **Adolf Bickel,**

Assistenten der Klinik.

Das Studium des Einflusses, den die Functionsuntüchtigkeit der wichtigsten Ausscheidungsorgane des thierischen Körpers, nämlich der Nieren auf die Beschaffenheit der Gewebssäfte ausübt, wurde neu belebt, als uns die physikalische Chemie Methoden an die Hand gab, deren Anwendung auf den Körper ein tieferes Eindringen in die molekulare Beschaffenheit seiner Säfte gestattete. Insonderheit wurde den Concentrationsverhältnissen des Blutes bei Nierenaffectionen Aufmerksamkeit geschenkt, da es zu erwarten stand, dass ein Daniederliegen der Nierenfunction eine Aenderung in der molekularen Concentration der Körpersäfte zur Folge hätte.

Die Methoden, welche uns einen Einblick in die Concentrationsverhältnisse von Lösungen — denn das sind die Säfte des Körpers — gestatten, finden sich in der Bestimmung des Gefrierpunktes und des elektrischen Leitvermögens der jeweiligen Flüssigkeiten gegeben.

Aus dem Gefrierpunktswerthe einer Lösung kann man auf deren Gehalt an gelösten Molekülen überhaupt schliessen; der Werth der elektrischen Leitfähigkeit giebt uns ein Urtheil über den Gehalt der betreffenden Lösung an Elektrolyten, d. h. an dissociationsfähigen Körpern, also Salzen, Säuren und Basen an die Hand.

Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt, dass Personen mit schweren Nephritiden nicht selten eine vermehrte molekulare Concentration ihres Blutes erkennen lassen, die sich in einer abnormen Erniedrigung des Blutgefrierpunktes kund giebt. Besonders tritt diese Erscheinung bei urämischen Zuständen zu Tage und man hat in diesen



physikalischen Aenderungen sogar — allerdings, wie Waldvogel und ich gezeigt haben, mit Unrecht — die Ursache der Urämie erkennen wollen.

Eine wirkungsvolle Stütze fanden diese klinischen Beobachtungen durch das Thierexperiment. Durch doppelseitige Nierenexstirpation gelingt es bekanntlich bei Thieren meist eine mehr oder minder beträchtliche Herabsetzung des Blutgefrierpunktes zu erzielen.

Es entstand nun die Frage, durch welche Substanzen diese Erhöhung der molekularen Concentration nach der Nierenausschaltung vornehmlich erzeugt wird. Die genauere Präcisirung der Art der retinirten Moleküle liess sich mit Hülfe der Untersuchung des elektrischen Leitvermögens des Blutes bewerkstelligen, wie wir gleich sehen werden.

Allerdings sind die Resultate von Versuchen, bei denen man Thiere glötzlich beider Nieren beraubt, nicht ohne Vorbehalt auf die im Verlauf chronischer Nierenaffectionen auftretenden Urämien anzuwenden, da natürlich die Faktoren, aus denen die sich einstellende erhöhte Concentration des Blutes sich zusammensetzt, bei einem plötzlichen Sistiren der Nierenfunction in einer anderen Proportion zu einander stehen können, als wenn die Nierenthätigkeit allmälig versiegt; doch war es geboten, bevor man an die Untersuchung des Blutes bei chronischen Nephritiden herantrat, den Einfluss der einfachen Nierenausschaltung auf die Concentrationsverhältnisse des Serums zu studiren.

Bevor ich auf meine Versuche über den Einfluss der Nierenexstirpation auf das elektrische Leitvermögen des Blutes eingehe, scheint es mir geboten, einige Mittheilungen über die Art und Weise und über den Werth der angewandten Methode zu geben und einige Bemerkungen über die elektrische Leitfähigkeit des Blutes unter normalen Verhältnissen kurz vorauszuschicken.

Die elektrische Leitfähigkeit einer Lösung wird am besten nach der Kohlrausch'schen Methode ermittelt. Man misst dabei den Widerstand, den eine Lösung bei bestimmter Temperatur dem elektrischen Strom darbietet. Die Leitfähigkeit eines Körpers ist dann gleich dem reciproken Werthe seines Widerstandes. Als Einheit der Leitfähigkeit wird die Leitfähigkeit eines Körpers angenommen, von dem eine Säule von 1 cm Länge und 1 qcm Querschnitt den Widerstand von 1 Ohm besitzt. Das Leitvermögen, in dieser Einheit ausgedrückt, bezeichnet man als „k".

Nach Faraday und Hittorf wird die Leitung des elektrischen Stromes durch die Wanderung der in einer Lösung enthaltenen Ionen bewirkt. Sie sind die Träger der Elektricität und schleppen sie den Polen zu. So ist die Leitfähigkeit einer Lösung direkt abhängig von der Zahl der von ihr beherbergten Ionen; aber sie ist auch abhängig von der Wanderungsgeschwindigkeit dieser kleinsten Theilchen.



Wären nun in einer Lösung sämmtliche Elektrolyten in ihre Ionen zerfallen, so könnte man aus dem Werthe ihrer Leitfähigkeit ziemlich genau die absolute Zahl der Moleküle unmittelbar bestimmen. Das trifft aber nur für unendlich verdünnte Lösungen zu. Mit solchen können wir bei den thierischen Flüssigkeiten nicht rechnen; sie sind allemal Lösungen von höheren Concentrationsgraden. In diesen concentrirteren Lösungen spaltet sich jedoch nur ein Bruchtheil der Elektrolyten in seine Ionen. Je concentrirter die Lösung ist, um so grösser wird zwar der absolute Werth an dissociirten Molekülen, um so mehr erniedrigt sich aber auch die relative Grösse der Dissociation. Die Concentration wirkt demgemäss gewissermassen hemmend auf die Elektrolyse; ein Theil der anwesenden Elektrolyte bleibt undissociirt (Arrhenius).

Insofern aber die absolute Zahl der dissociirten Moleküle direkt abhängig ist von dem Gehalt der Lösung an dissociationsfähigen Molekülen, insofern giebt der Werth des elektrischen Leitvermögens einen Maassstab ab für den Gehalt der betreffenden Lösung an Elektrolyten überhaupt; „es ist," wie Róth sehr richtig sagt, „das elektrische Leitvermögen in ultima ratione eine Function der Concentration der Lösung an elektrolytischen Molekülen."

Wenn also auch die Leitfähigkeitsbestimmung eine Methode ist, die mittelbar gestattet, den Gehalt einer Lösung an Elektrolyten zu berechnen, so ist sie bei ihrer Anwendung auf das Blutserum noch keineswegs einwandsfrei. Ihr Werth wird beeinträchtigt zunächst einmal, wenn, wie im Blute, sich in der zu untersuchenden Lösung ausser den Elektrolyten auch Nicht-Elektrolyte oder gar corpusculäre Elemente befinden. Durch ihre Gegenwart wird nach Arrhenius die Leitfähigkeit der Elektrolyte herabgesetzt.

Zu den Nicht-Elektrolyten des Blutserums gehören vor Allem die Eiweisssubstanzen, das eventuell darin gelöste Hämoglobin und dann vor Allem die Summe jener organischen Verbindungen, die als Nährmaterial für die Zellen oder als Stoffwechselabbauproducte im Blute kreisen.

Der Einfluss, den die Serum-Eiweisssubstanzen, wie auch das Hämoglobin auf die Leitfähigkeit besitzen, wurde von Bugarszky und Tangl, wie von Stewart studirt. Diese Körper setzen die Leitfähigkeit herab; so vermindert nach den genannten Autoren je 1 g Eiweiss in 100 ccm Blutserum die Leitfähigkeit um 2,5 pCt., während nach Stewart je 1 g Oxyhämoglobin in 99 g Serum gelöst dieselbe um 1 pCt. beeinträchtigt. Da im Serum höchstens Spuren von Hämoglobin gelegentlich enthalten sind, kann der hierdurch bedingte Fehler füglich ausser Acht gelassen worden.

Die Grösse des Fehlers, der durch die übrigen Nicht-Elektrolyte, soweit sie nicht Eiweisskörper sind, hervorgerufen wird, lässt sich heute



noch nicht mit Sicherheit überschauen, doch kann derselbe gegenüber dem durch die Eiweisskörper bedingten Fehler entsprechend dem Mengenverhältniss der übrigen Nicht-Leiter nur unbedeutend sein.

Wenn man mit Blutserum arbeitet, schliesst man die durch die Gegenwart corpusculärer Elemente bedingte Verminderung der Leitfähigkeit hinreichend gut aus. Das Serum leitet deshalb den elektrischen Strom besser, als das Gesammtblut oder das defibrinirte Blut, die noch die Blutkörperchen enthalten. Burgarszky und Tangel, Oker Blom und Andere haben die bestätigenden Versuche hierfür erbracht.

Aber auch dann selbst, wenn man alle die im Vorhergehenden gerügten Fehlerquellen ausser Acht lässt, darf die Anwendung der Kohlrausch'schen Methode der Leitfähigkeitsbestimmung auf das Blutserum immer noch nicht ohne Vorbehalt geschehen. Ich führe hierfür zwei Gründe an, die bisher, soweit ich die Literatur überschaue, nicht genügend beachtet worden sind.

Herr Dr. Fraenkel und ich fanden, dass Blutserum, welches in dem bei der Leitfähigkeitsbestimmung angewandten Messgefäss mit platinirten Platinelektroden kurze Zeit steht, ohne dass der elektrische Strom durchgeleitet wird, sich häufig in seiner gesammten molekularen Concentration wesentlich ändert. Wir haben beobachtet, dass dieselbe, wie aus vergleichenden Gefrierpunktsbestimmungen hervorgeht, sich im Verlauf einer halben Stunde verdoppeln kann. Daraus folgt, dass schon die Einführung des Serums in das Messgefäss keinen indifferenten Eingriff bedeutet. Von dem Platinmoor werden complicirtere Moleküle in einfachere zerlegt; anders lässt sich die beobachtete Erhöhung der gesammten molekularen Concentration kaum erklären. Wären die neu entstandenen Moleküle Elektrolyte, so müsste sich die Leitfähigkeit des Serums verbessern. Das ist aber nicht der Fall. Das Serum leitet, wenn der Versuch kuze Zeit im Gange ist, schlechter, als zu Beginn desselben. Ich will es dahingestellt sein lassen, ob der Grund für diese Verminderung des Leitvermägens in der Erhöhung der molekularen Gesammtconcentration gesucht werden muss. Jedenfalls kann diese Erscheinung auftreten und sie verleiht der ganzen Methode eine gewisse Unsicherheit, die nicht unberücksichtigt bleiben darf.

Eine ähnliche Beobachtung betreffs der Herabsetzung des Leitvermögens organischer Salzlösungen im Verlauf des Experimentirens machten His und Paul bei ihren Untersuchungen über das physiologisch-chemische Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen.

Man erhält also bei der Leitfähigkeitsbestimmung des Blutserums eine Reihe von Werthen, von denen die zuerst gefundenen eine etwas bessere Leitfähigkeit angeben, als die später beobachteten. Nach und nach jedoch stellt sich eine gewisse Constanz in den abgelesenen Leitfähigkeitswerthen ein, und diese constanten Werthe ändern sich auch



nicht mehr, selbst wenn man das Serum mehrere Tage in dem gut verschlossenen Messgefäss stehen lässt. Die Differenz zwichen dem erst gefundenen und dem später erhaltenen, constanten Werthe ist nicht bei allen Serumarten eine entsprechende; sie kann grösser und kleiner sein, ohne dass man bis jetzt die Ursachen für dieses Verhalten genau anzugeben vermag. Eine erheblichere Grösse erreicht diese Differenz jedoch gewöhnlich nicht.

Aus begreiflichen Gründen verlieren alle diese Einwände, welche hier gegen die Anwendung der Kohlrausch'schen Methode auf das Blut erhoben worden sind, an Gewicht, wenn es sich darum handelt, das Serum ein und desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten in Bezug auf sein Leitvermögen zu vergleichen. Hier kann weder von einer nennenswerthen Verschiedenheit im Gehalt des Serums an Nicht-Elektrolyten die Rede sein, noch auch können erheblichere Fehler durch die Herabminderung des Leitvermögens während des Experimentirens sich geltend machen, da man es in der Hand hat, die jeweilig gefundenen Reihen der Leitfähigkeitswerthe mit einander zu vergleichen.

Auch für die Vergleichung der Leitfähigkeit der Sera ein und desselben Thieres vor und nach der Nierenexstirpation ist die Methode zulässig. Denn die nach der Nierenexstirpation sich einstellende Erhöhung der molekularen Gesammtconcentration ist niemals so gross, als dass sie als solche die Leitfähigkeit wesentlich beeinflussen könnte; auch hier ist die Menge der eventuell vermehrten Nicht-Elektrolyte, die keine Eiweisskörper sind, verschwindend im Vergleich zu der Masse dieser letzteren. Der durch die Eiweisskörper bedingte Fehler darf vor und nach der Nierenexstirpation als annähernd gleich angesehen werden; ihm gegenüber kann die durch die bescheidene Anhäufung von anderen Nicht-Elektrolyten im Blut hervorgerufene Ungenauigkeit bei der Leitfähigkeitsbestimmung kaum eine Rolle spielen.

Wenn ich nun nach diesen kritischen Vorbemerkungen über die Methodik der Leitfähigkeitsbestimmung des Serums als solcher zu den Ergebnissen übergehe, welche ich zum Theil in Gemeinschaft mit Herrn Dr. P. Fraenkel mit Hülfe dieser Methode erhalten habe, so möchte ich hier an erster Stelle darauf hinweisen, dass unsere Versuchsergebnisse mit denen der anderen Autoren, die nach der gleichen Methode gearbeitet haben, nicht völlig übereinstimmen. Die Leitfähigkeitsbestimmungen wurden im physikalisch-chemischen Institut der Universität Göttingen ausgeführt. Dieselben haben ergeben, dass die Sera verschiedener Individuen derselben Art etwas grössere Schwankungen in ihrer Leitfähigkeit zeigen können, als man bisher auf Grund der Arbeiten von Burgaszky und Tangl, von Oker Blom, Teréy, Róth u. A. angenommen hat.

Die Tabelle I zeigt z. B. die von uns festgestellten Leitfähigkeitswerthe, die das Serum verschiedener Hunde in der Norm besitzen kann.



Tabelle II giebt Aufschluss über die Leitfähigkeit des Kaninchenserums. Die Werthe beziehen sich allemal auf die Leitfähigkeit des Serums bei 18° C. In die Tabellen wurden ferner nur die constanten Werthe bei den jeweiligen Bestimmungen aufgenommen.

Tabelle I.

Serum normaler Hunde.

1. $\varkappa = 0{,}00980$
2. $\varkappa = 0{,}01000$ $\delta = -0{,}61^{\circ}$
3. $\varkappa = 0{,}01032$
4. $\varkappa = 0{,}01049$
5. $\varkappa = 0{,}01070$ $\delta = -0{,}58^{\circ}$
6. $\varkappa = 0{,}01088$ $\delta = -0{,}61^{\circ}$
7. $\varkappa = 0{,}01132$ $\delta = -0{,}61^{\circ}$

Tabelle II.

Serum normaler Kaninchen.

1. $\varkappa = 0{,}01110$
2. $\varkappa = 0{,}01132$
3. $\varkappa = 0{,}01192$
4. $\varkappa = 0{,}01226$

Weiter ging aus diesen Untersuchungen hervor, dass die Leitfähigkeit des Serums ein und desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten nicht nothwendig den gleichen Werth haben muss. Als Beweis führe ich die folgenden Beispiele an, die in der Tabelle III verzeichnet sind.

Tabelle III.

No.	Datum der Blutentnahme	Leitfähigkeit	Thierart
1	31. 1. 1902	$\varkappa = 0{,}00980$	Hund
	2. 2. 1902	$\varkappa = 0{,}01024$	
	7. 2. 1902	$\varkappa = 0{,}01096$	
2	21. 2. 1902	$\varkappa = 0{,}01000$	do.
	5. 3. 1902	$\varkappa = 0{,}01132$	
3	31. 1. 1902	$\varkappa = 0{,}01110$	Kaninchen
	2. 2. 1902	$\varkappa = 0{,}00980$	
	12. 2. 1902	$\varkappa = 0{,}01110$	

Diese Untersuchungen über die Leitfähigkeit des Serums unter normalen Verhältnissen waren zur richtigen Beurtheilung der Ergebnisse der Leitfähigkeitsbestimmung des Serums nephrectomirter Thiere nothwendig.

Die Versuche über den Einfluss der Nierenausschaltung auf die elektrische Leitfähigkeit des Blutserums wurden derart angestellt, dass



ein- oder mehrmals vor der Nierenexstirpation die Leitfähigkeit und der Gefrierpunkt des Serums bestimmt und dass diese Bestimmungen nach der Nephrectomie wiederholt wurden, sobald die Thiere schwere urämische Erscheinungen darboten. In der Tabelle IV sind die diesbezüglichen Versuche zusammengestellt.

Zum Verständniss dieser Tabelle möchte ich Folgendes bemerken.

Um die Gefrierpunktswerthe mit den Leitfähigkeitswerthen vor und nach der doppelseitigen Nierenexstirpation vergleichen zu können, schien es zweckmässig, alle Werthe auf den Procentgehalt einer bestimmten Salzlösung umzurechnen. Ich wählte die Kochsalzlösung.

Der beobachtete Blutgefrierpunkt zeigt natürlich nicht den Kochsalzgehalt des Blutes an, wie man irrthümlich aus der Tabelle IV folgern könnte. Sondern in Wahrheit bezieht sich der Blutgefrierpunkt auf die Gesammtsumme der im Blut gelösten Moleküle. Auch die Leitfähigkeitswerthe dürfen nicht zur Bestimmung des Kochsalzgehaltes herangezogen werden; sie geben Aufschluss über die Gesammtsumme der im Blutserum enthaltenen Elektrolyte. Die Umrechnung aller Werthe auf die Kochsalzlösung geschah, wie gesagt, nur desshalb, um in einer anschaulichen Weise zu zeigen, wie sich die Concentrationsverhältnisse vor und nach der Nierenexstirpation gestalten.

Die Kochsalzlösung ist in diesem Falle gewissermaassen nur eine ideelle Einheit, in der Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitswerthe ausgedrückt sind.

Tabelle IV.

Nummer	Versuchsthier	Datum der Blutuntersuchung	Datum der Nierenexstirpation	Lebensdauer des nephrectomirten Thieres	δ Grad	$\varkappa$	Der dem δ entsprechend. NaCl-Gehalt in pCt.	Der dem $\varkappa$ entsprechend. NaCl-Gehalt in pCt.
1	Hund	30. 1. 02			—	0,00980	—	0.623
		2. 2. 02			—	0,01024	—	0,655
		7. 2. 02	7. 2. 02	64 Stdn.	— 0,61	0,01096	1.000	0.704
		10. 2. 02			— 0,81	0,01132	1,340	0,729
2	Hund	21. 2. 02			—	0,01000	–	0,637
		5. 3. 02	5. 3. 02	15 „	— 0,61	0,01132	1,000	0,729
		6. 3. 02			0.76	0,01135	1,250	0,731
3	Hund	11. 3. 02	11. 3. 02	32 „	— 0.58	0.01070	0,950	0,687
		12. 3. 02			— 0.74	0,01226	1,220	0,795
4	Katze	13. 3. 02	13. 3. 02	31 „	— 0.60	0,01067	0.980	0,684
		14. 3. 02			— 0.78	0.01192	1.290	0,771
5	Kaninchen	30. 1. 02			—	0,01110	—	0,714
		2. 2. 02			—	0,00980	—	0,623
		12. 2. 02	12. 2. 02	35 „	— 0,63	0,01110	1,030	0,714
		13. 2. 02			— 0,68	0,01110	1,120	0,714
6	Kaninchen	26. 1. 02	26. 1. 02	50 „	—	0,01132	—	0,729
		28. 1. 02			—	0,01047	—	0,670



Wenn man nun die Tabelle IV betrachtet, so erkennt man, dass die beobachteten Gefrierpunktswerthe nach der Nierenexstirpation allemal eine sehr beträchtliche Erhöhung der molekularen Gesammtconcentration des Blutes erkennen lassen, während auf Grund der beobachteten Leitfähigkeitswerthe sich die Concentration des Serums an Elektrolyten durch die Nierenexstirpation entweder nur sehr wenig erhöht, gleich bleibt oder gelegentlich auch, wie bei dem Kaninchenversuch No. 6, eine Herabminderung erfahren kann. Ja die Aenderungen, die die Elektrolytenconcentration durch die Nierenexstirpation erfährt, sind vielfach so gering, dass sie vollauf in den Rahmen der Schwankungen fallen, die die Elektrolytenconcentration bei ein und demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten in der Norm erkennen lässt. Ein proportionales Abhängigkeitsverhältniss der Leitfähigkeit von dem Gefrierpunkt des Blutes nephrectomirter Thiere lässt sich aus den gegebenen Werthen nicht construiren.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass die nach der Nierenausschaltung sich einstellende Erhöhung der molekularen Concentration des Blutes vornehmlich auf Kosten von Nicht-Elektrolyten statt hat. Und das sind in erster Linie organische Substanzen, die Stoffwechselabbauproducte und dergleichen mehr. Der Salz-, Säure- und Basengehalt des Blutes wird durch die Nierenausschaltung nur wenig alterirt.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen stimmt bis zu einem gewissen Grade mit den Beobachtungen Viola's überein, der bei chronischer Nephritis keine constanten Beziehungen zwischen elektrischer Leitfähigkeit, Gefrierpunkt und Kochsalzgehalt des Blutes hat feststellen können; dagegen behauptet Viola, dass bei dieser Erkrankung das elektrische Leitvermögen des Blutes an sich erhöht sei.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Ebstein, Herrn Prof. Dr. Nernst, Coehn und Rothmund für das freundliche Interesse zu danken, mit dem sie an diesen Untersuchungen Antheil genommen haben.

Nachtrag bei der Correctur:

Die vorliegende Mittheilung, welche bereits Ende April 1902 bei der Redaction dieser Zeitschrift einging, hat mittlerweile insofern eine Erweiterung erfahren, als ich zeigen konnte, dass auch bei hochgradigster Urämie des Menschen, und zwar beim acuten urämischen Krampfanfall das Verhältniss des Gefrierpunktes zum elektrischen Leitvermögen des Blutserums im Wesentlichen sich so darstellt, wie es die vorliegenden Versuche mit Nierenexstirpation erkennen lassen. (Vergl. meine Arbeit: Zur Lehre von der elektrischen Leitfähigkeit des menschlichen Blutserums bei Urämie. Deutsche med. Wochenschrift. 1902.)

Literatur.

1. Bugarszky und Tangl, Physikalisch-chemische Untersuchungen über die molekularen Concentrationsverhältnisse des Blutserums. Pflüger's Archiv. Bd. 72. 1898. — 2. Oker-Blom, Thierische Säfte und Gewebe in physikalisch-chemischer Beziehung. Erste und zweite Mittheilung. Pflüger's Archiv. Bd. 79. 1900. — 3. Tereg, Ueber die Abhängigkeit des elektrischen Leitungswiderstandes des Thierkörpers von der Temperatur. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. 1899. S. 288. — 4. Róth, Elektrische Leitfähigkeit thierischer Flüssigkeiten. Virchow's Archiv. Bd. 154. 1898. — 5. Stewart, The behaviour of the haemoglobin and electrolytes of the coloured corpuscles when blood is laked. Journal of Physiol. T. 24. 1899. — 6. Viola, Ricerche elettrochimiche e crioscopiche sopra alcuni sieri umani normali e patologici. Riv. veneta o. scienze med. 1901. Centralbl. f. inn. Med. 1901. — 7. His, Die Bedeutung der Ionentheorie für die klinische Medicin. Tübingen 1902. — 8. Paul, Die Bedeutung der Ionentheorie für die physiologische Chemie. Tübingen 1901. — 9. His und Paul, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 31. — 10. Bickel und Fraenckel, Beiträge zur elektrischen Leitfähigkeit des Blutes. Centralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh. April 1902. — 11. Bickel, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Veränderung des Gefrierpunktes des Blutes und nervösen Störungen. Deutsche med. Wochenschr. 1901. — 12. Waldvogel, Das Verhalten des Blutgefrierpunktes beim Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1900. — 13. Waldvogel, Klinisches und Experimentelles zur Nierendiagnostik. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1901. — 14. Bickel, Zur Lehre von der Urämie. Sitzungsb. der med. Gesellschaft zu Göttingen. 1901. — 15. Bickel, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Veränderung des Gefrierpunktes des Blutes und nervösen Störungen. Deutsche med. Wochenschr. 1901.



XIX.

Aus dem Laboratorium der I. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. E. v. Leyden.)

Ueber die Ausscheidung der Glycuronsäure.

Von

Dr. med. **Manfred Bial** (Kissingen).

An die Physiologie der Glycuronsäure knüpfen sich die wichtigsten Fragen des Zuckerstoffwechsels und damit des Stoffwechsels im allgemeinen. Denn so leicht es ist, sich Klarheit zu verschaffen über das letzte Schicksal der Nahrungsstoffe, über die Endproducte derselben nach der Verarbeitung durch den Organismus, so schwer ist es, über den Weg, welchen diese Verarbeitung im eigentlichen Körperinnern, also jenseits des Darms, nimmt, auch nur theilweise Aufschluss zu gewinnen. Der sehr gut entwickelten Lehre von den Endproducten des Stoffwechsels steht unsere Kenntniss der Zwischenstufen desselben, der intermediären Producte, weit nach. Nun, bei der Glycuronsäure handelt es sich, wie schon die Entdecker derselben, Schmiedeberg und Meyer[1]), erkannt haben, um eine der seltenen Gelegenheiten, einen solchen intermediären Körper einmal zu fassen. Bei den Untersuchungen über die Constitution dieses neugefundenen Körpers stellten diese Forscher schon die grosse Verwandtschaft mit dem Traubenzucker fest, es unterscheidet sich Glycuronsäure von Glycose nur durch Mindergehalt von 2 H und Mehrgehalt von 1 O Atom, kann also aus Glycose durch Oxydation entstanden gedacht werden. Damit ergab sich für Schm. und M. von selber die Vorstellung, dass diese Säure eine Zwischenstufe der Oxydation zwischen Anfang (Glycose) und Ende (Kohlensäure) darstelle; eine Vorstellung, die an Geltungskraft in all den Jahren nichts eingebüsst hat. Es war damit also geglückt, ein intermediäres Stoffwechselproduct des Zuckers zu fassen, und dies Fassen im wörtlichsten Sinne. Denn aus dem Umstand, dass die neue Säure nach Camphergenuss im Harn nicht für sich allein und frei erschien, sondern eben an diesen Campher

1) Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 3.



gebunden, ergab sich die sehr plausibel erscheinende Hypothese, dass dieses Oxydationsproduct des Traubenzuckers im Verlauf des inneren Stoffwechsels von dem Campher, der Affinität zu ihm habe, gefasst werde und deshalb im Harn auftrete. Dagegen werde, wenn kein Affinitäten bietender Stoff in den Säften kreist, die Glycuronsäure nicht gefasst, bleibe frei und damit oxydationsfähig, so dass sich die Verarbeitung des Traubenzuckers über Glycuronsäure zu Kohlensäure ruhig vollende. Das Erscheinen der gebundenen Glycuronsäure im Harn sei also der Zufälligkeit zu verdanken, dass gerade Stoffe im Körperinnern sich befinden, welche das labile Zwischenproduct der Oxydation, die Glycuronsäure, in Beschlag zu nehmen und vor Zerstörung zu schützen geeignet sind.

Seit diesen grundlegenden Untersuchungen von Schm. u. M. sind eine grosse Reihe von Körpern bekannt geworden, welche dieses Festlegen der Glycuronsäure bewirken können, nach deren Eingabe also die gepaarten Glycuronsäuren im Harn erscheinen; ich nenne nur Chloral [Külz, v. Mering[1]], Toluol (Külz), tertiäre Alkohole [Thierfelder[2]] etc.; sehr viele Arzneimittel bewirken das nämliche, ja geringfügigste Mengen wurden schon lange im normalen Harn, an Phenol etc. gebunden, vermuthet [Flückiger[3]] und neuerdings durch die Untersuchung von P. Mayer und C. Neuberg[4]) mit Sicherheit nachgewiesen. Die Anschauungen von Schmiedeberg und Meyer scheinen aber durch alle diese Untersuchungen nur noch weiter fundirt und abgerundet zu werden. Gegen dieselben haben eigentlich im Wesentlichen nur zwei Untersucher Stellung genommen:

1. E. Fischer und Piloty[5]), welche aus chemischen Gründen die Bindung der Secundärkörper, wie Campher etc., direct an den Traubenzucker erfolgen lassen und die Weiteroxydation dieser Verbindung zu Campho-Glycuronsäure vermuthen, die aber hiernach auch noch im Sinne Schmiedeberg's das Erscheinen der Glycuronsäure von der Zufälligkeit, dass ein Bindungskörper, wie Campfer, anwesend ist, abhängig machen.

2. P. Mayer[6]), welcher dem Erscheinen der Glycuronsäure im Harn das Gepräge der Zufälligkeit nehmen zu können glaubt. Dieser Untersucher ist nicht der herkömmlichen Ansicht, sondern leitet das Auftreten der Glycuronsäure im Harn, wenigstens für viele Fälle, aus ganz anderen Ursachen her. In Fällen nämlich von gestörter, verringerter Oxydationskraft des Organismus meint M. eine Vermehrung der Glycuronsäureausscheidung im Harn constatirt zu haben und nimmt dementsprechend an, dass vermehrtes Auftreten der Glycuronsäure im Harn nicht von dem Zufall der Bindung abhänge, sondern dass dem weniger oxydationskräftigen Körper in einer Reihe von Fällen, z. B. im Fieber, bei Dyspnoe etc., die Fähigkeit mangelt, die Oxydation des Traubenzuckers von der Glycuronsäurestufe aus weiter zu führen und zu vollenden. Deshalb trete in solchen Fällen die Glycuronsäure in vermehrter Menge in den Harn, und der Befund einer solchen Vermehrung lasse rückwirkend wieder eine Schwächung der oxydativen Kraft des Organismus vermuthen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 6.
2) Ebendas. Bd. 7.
3) Ebendas. Bd, 5.
4) Ebendas. Bd. 29.
5) Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. 24. S. 522.
6) Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 16, 17.



Wenn man zwischen den so entwickelten, beiden Vorstellungen wählen soll — und bei der practischen und theoretischen Wichtigkeit der Sache dürfte jeder, der sich mit dem Zuckerstoffwechsel beschäftigt, dazu das Bedürfniss fühlen —, dann ist ja ohne weiteres einleuchtend, dass beide ein gemeinsames Fundament besitzen, sich nämlich gründen auf die Anschauung, die Glycuronsäure sei ein Product des inneren Zellenstoffwechsels. Soll nach P. Mayer die Vermehrung der Ausscheidung deshalb erfolgen, weil der innere Stoffwechsel nicht die Kraft zu weiterer Zersetzung hat, dann müsste man erst erweisen, dass in solchen pathologischen Fällen nur dieses Moment und nicht andere Zufälligkeiten schuld sind, wie z. B. verstärkte Durchlässigkeit der Nieren für Glycuronsäure, welches Moment ja ebenso schwanken kann, wie für Zucker, etc. Mit der Untersuchung derartiger Möglichkeiten und sonstiger Controlen, die aus unseren Kenntnissen von der Mechanik des Stoffwechsels ableitbar sind, hätte man beginnen können.

Mir schien ein anderer Weg, wenn er glückte, eine schlagendere und schärfere Einsicht in die präcisirten Fragen zu versprechen. Jede bisherige Vorstellung geht, wie erläutert, von der Idee aus, dass die Glycuronsäure nur während des Gewebsstoffwechsels gebildet werde, also sich nur im Säftestrom finde. Ich sagte mir, dass die Höhe der Glycuronsäure-Ausscheidung völlig den Charakter eines zufälligen, nicht in Beziehung zu Gesetzmässigkeiten des inneren Stoffwechsels zu bringenden Vorganges gewinnen würde, wenn noch eine andere Quelle der Anhäufung im Blute und damit der Secretionsgrösse in dem Harn existiere, nämlich die Resorption. Dazu war nöthig, eine bisher nicht erwogene Möglichkeit zu untersuchen, nämlich die, dass sich Glycuronsäure auch im Darm finde. Schon, wenn dieselbe nur in dem oberen Darmtractus aufträte, würde die Resorptions-Zufälligkeit doch noch ein sehr unsicheres Moment in die Beurtheilung der Quantität aus der Harnausscheidung hineinbringen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Zufälle der grösseren oder geringeren Resorption aus dem Darm eine entscheidende Rolle spielen, erhöhte sich ungemein, wenn es etwa gelang, die Glycuronsäure noch in den Endtheilen des Darmes, also etwa als Ausscheidungsstoff noch in den Fäces nachzuweisen.

Dieser Nachweis ist thatsächlich geglückt; ich war im Stande, auf einem Wege, über den demnächst erscheinende Publikationen die eingehenden Nachweise bringen, in den normalen Fäces Glycuronsäure, natürlich gepaarte, aufzufinden[1]). Ich habe ferner, gemeinsam mit O. **Huber**, nach Eingabe von Menthol per os diese gepaarte Glycuronsäure, Mentholglycuronsäure, in besonders bequemer Weise aus den Fäces isoliren können[2]). Die Mengen, um die es sich da handelt, sind nicht etwa geringfügig; wir bekamen nach Eingabe von 6 g Menthol aus einer Portion dünner Fäces von 300 cbm Menge schliesslich ca. 1 g der charakteristischen und für Glycuronsäure absolut beweisenden Brom-

1) Inzwischen erschienen: Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiologie etc. Bd. II. Heft 10—12.

2) Ebendaselbst.



phenylhydrazin-Verbindung [nach C. Neuberg[1])]. Als Vergleich dazu führe ich nur an, dass P. Mayer und C. Neuberg[2]) nach Darreichung von 10 g Menthol aus den darauf gelassenen 4 l Harn ebenfalls nur 1 g Glycuronsäure-Bromphenylhydrazin-Verbindung darzustellen im Stande waren; und man darf dabei nicht übersehen, dass einerseits die Isolation aus dem Harne natürlich viel leichter und vollständiger ist, als die aus einem Substrat, welches der Erschöpfung solche Schwierigkeiten entgegensetzt, wie die Fäces; andererseits diese Autoren auf quantitative Erschöpfung keinen Werth gelegt haben, wie ich denn auch bemerke, dass wir uns gar keine Mühe gaben, die verarbeiteten Fäcespartieen völlig ihrer Glycuronsäure zu berauben, sondern dass, wie ich mich stets überzeugte, reichliche Mengen Glycuronsäure, nicht extrahirt, zurückblieben. Die Zahl, die ich also oben gab, und die eine Glycuronsäuremenge gleich der ganzen im Harn ausgeschiedenen Quantität anzeigt, ist also nur eine Minimalzahl. Ich will daraus nur abnehmen, dass im Darmkanal sich erhebliche Mengen gebundener Glycuronsäure finden. Dass dieselbe aus dem Darm in das Blut resorbirt werden kann und wird, ist wohl nicht zu bezweifeln. In welchen Mengen das unter den jeweiligen Bedingungen geschieht, und, ob da Verschiedenheiten für verschiedene Glycuronsäure-Paarungen statthaben, das ist eine Frage für sich. Hier kommen zwei entgegenstehende Wirkungen in Frage; die Höhe der Resorption ist nicht allein abhängig von der Beschaffenheit und dem Functionszustand der resorbirenden Darmschleimhaut, event. auch von der verschiedenen Resorbirbarkeit der verschiedenen Glycuronsäure-Paarungen, sondern die Menge des resorptionsfähigen Materiales muss auch schwanken je nach stärkerer oder geringerer Zerstörung der Glycuronsäuren durch Bacterien während der Passage durch den Darm. Dass die Glycuronsäure-Verbindungen dieser Verarbeitung und Zerstörung durch Bacterien unterliegen, davon konnte ich mich überzeugen an faulenden Lösungen von gepaarter Glycuronsäure, welche ich aus den Fäces isolirt hatte[3]). Auch früher schon hatte Thierfelder[4]) für freie Glycuronsäure die Zerstörung durch die Fäulniss im extra dazu angestellten Versuch erkannt. Was aus diesem Thatsachenmaterial wie den aufgeführten Ueberlegungen hervorgeht, ist dahin zusammenzufassen, dass die im Darminhalt in beträchtlichen Mengen sich findende, gepaarte Glycuronsäure den Zufällen

1) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Jahrg. 32. S. 2395. 1899.

2) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 29.

3) Dieselben verloren in einigen Wochen beim Stehen ohne Antisepticum unter Bacterienentwicklung völlig ihren Gehalt an gepaarter Glycuronsäure, sodass die später zu besprechende, durch Eisenchlorid modificirte Orcinreaction negativ wurde. Auch haben E. Salkowski und C. Neuberg neuerdings (Ztschr. für phys. Chemie. 1902) die Umwandlung von Glycuronsäure in Pentose durch Fäulnissbacterien erwiesen.

4) Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 13.



der Zerstörung und Resorption unterliegt, dass also die im Blut sich anhäufende und infolgedessen in den Harn übertretende Menge in vorläufig nicht übersehbarer Weise schwanken kann. Diese in den Harn übertretende Quantität allein von einem Moment des Körpermechanismus, wie der Oxydationskraft, abhängig zu machen, wäre willkürlich.

Der Nachweis der Glycuronsäure in den Fäces führt aber sofort zu einer neuen Fragestellung, nämlich der, woher denn dieselbe im Darmtractus herrühre? Obzwar meine Versuche über diesen Punkt noch im Anfangsstadium sich befinden, möchte ich doch hier schon etwas aufführen, weil, wie mir scheiut, an diesem Punkt ein ganz besonderes Interesse hängt. Zwei Fälle waren denkbar: 1. dass die Glycuronsäure als ein Produkt der Darmverdauung im Darm auch entstände; 2. dass sie in den Darm erst importirt würde. Als Wege zu solchem Import ist der Sekretionsstrom der grossen, dem Darm anliegenden Drüsenorgane, Leber uud Pankreas, in Verdacht zu ziehen. Es war demnach nothwendig, die betreffenden Sekrete auf einen etwaigen Glycuronsäuregehalt zu untersuchen. In dieser Hinsicht scheint mir folgende Beobachtung vielversprechend zu sein: Wenn ich in der Kaninchengalle die Gallensäuren durch Schwefelsäurezusatz ausfällte, resultirte nach dem Abfiltriren eine leicht gelblich gefärbte, nicht reducirende Flüssigkeit; diese giebt aber bei langem Kochen mit Orcin und Salzsäure den für Glycuronsäure charakteristischen Farbstoff, dessen Amylalkoholextract den bekannten Spectralabsorptionsstreifen im Roth zeigt. In besonders eleganter Weise und mit kürzerem Kochen war diese Reaction zu erzielen, wenn ich die spaltende Wirkung der Säure auf die supponirte gepaarte Glycuronsäure in der von mir vor Kurzem angegebenen Methodik, unter Verwendung katalytischer Mittel, z. B. Eisenchlorid, verstärkte[1]), auf welche Methode ich später noch des Näheren zu sprechen komme. Ich verkenne nun gar nicht, dass diese Beobachtung keinen vollgiltigen Beweis für die Anwesenheit der Glycuronsäure in der Galle abgiebt, aber es besteht danach doch eine nicht geringe Wahrscheinlichkeit dafür. Die weitere Untersuchung in dieser Richtung, welche ich demnächst in Angriff nehme, muss ja die Aufklärung über diesen Punkt bringen.

Welche Herkunft nun auch die Glycuronsäure des Darminhaltes haben möge, so wird man mir doch nach den aufgeführten Zahlen zugeben, dass bei den Vorstellungen über ihre Rolle im Stoffwechsel der neue Nachweis im Darminhalt genügend berücksichtigt werden muss. Wenn Quantitätsbestimmungen der Bildung und Ausscheidung dieser Säure unternommen werden, dann dürfte zu einer wirklichen Uebersicht nicht mehr die Untersuchung des Urins allein genügen.

---

1) Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 15.



Aber so wichtig und wesentlich Quantitätsuntersuchungen für die Auffassung der ganzen Glycuronsäurephysiologie sind, so grosse Schwierigkeiten und Bedenken stellen sich dem noch heutzutage entgegen. Versuche einer quantitiven Isolirung der gepaarten Glycuronsäuren in krystallinischer Form dürften ganz aussichtslos sein; und so nimmt man seine Zuflucht zu der Darstellung der freien Glycuronsäure nach Spaltung der Paarung mittelst Kochen mit Mineralsäure. Die freie Säure verräth sich durch die entstehende Reductionsfähigäcit oder noch charakteristischer durch die jetzt positiv ausfallende Orcinreaktion, welche vorher mit der gepaarten Säure nicht zu erzielen war. So hat z. B. P. Mayer[1]) die von ihm untersuchten Fälle der menschlichen und thierischen Pathologie auf Glycuronsäurevermehrung geprüft. Da der normale Harn bei minutenlangem Kochen mit Schwefelsäure keine Substanz abspalten lässt, welche die Orcinreaktion giebt, so schliesst er dem Gebrauche folgend, es befänden sich zu geringfügige Mengen gepaarter Glycuronsäure darin, als dass dieselben wahrnehmbare Quantitäten von freier Glycuronsäure lieferten. Wenn nun in anderen Harnen durch gleiches Kochen mit gleicher Säure Orcinreaktion gebende Substanz auftritt, dann nimmt er die Menge der dort vorhandenen, gepaarten Glycuronsäuren als vermehrt an. Diese Erscheinung trat eben auf bei den Harnen solcher Fälle, in denen man mit einiger Wahrscheinlichkeit eine Verringerung der Zuckeroxydation durch den Organismus vermuthen kann, also 1. bei mangelhafter O-Zufuhr, wie in dyspnoischen Zuständen der Vitia cordis oder bei künstlicher Athembehinderung von Kaninchen; 2. bei der Ueberschwemmung des Körpers mit Zucker, im Versuch über alimentäre Glycosurie. Es lässt sich damit vielleicht die Vorstellung verbinden, dass das Zuviel an Zucker nicht mehr vollständig, sondern nur noch theilweise oxydirt werden kann; 3. bei Diabetikern, zumal bei solchen, denen durch zweckmässige Diät der Urin schon zuckerfrei gemacht war; Fälle, bei denen event. auch die Idee anzuknüpfen wäre, dass hier der Zucker zwar nicht ganz unverbrannt, aber doch nur theilweise, eben bis zur Glycuronsäurestufe, verarbeitet würde.

In allen diesen Fällen fand M. Harne, welche nach dem Kochen mit Säure — 50 ccm Harn wurden mit H_2SO_4 versetzt, so dass 1 pCt. Säure darin enthalten war, und durch 2—3—5 Minuten gekocht, um die Paarung der Glycuronsäure zu sprengen — im Gegensatz zum normalen Harn Orcinreaktion liefernde Substanz reichlich enthielten. Er argumentirte infolgedessen auf Glycuronsäurevermehrung in solchen Fällen und kam dadurch eben zu der eingangs erwähnten Hypothese. Wenn man aber aus dem oben geschilderten Verfahren auf Glycuronsäurevermehrung

1) Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 16, 17.



schliesst, dann liegt implicite darin die Voraussetzung, dass die Aufspaltung der gepaarten Glycuronsäure stets eine gleichmässige ist. Unterscheiden sich dagegen die verschiedenen Glycuronsäuren je nach ihrer Paarung an verschiedene Bindungskörper in ihrer Spaltbarkeit durch Kochen mit Säure, dann kann natürlich der Fall eintreten, dass geringe Mengen leicht spaltbarer Glycuronsäurepaarung mehr und eher freie Glycuronsäure und damit Orcinreaktion bietende Substanz produziren, als grössere Mengen schwer spaltbarer Glycuronsäurepaarung. Nun bestehen aber, wie seit Langem bekannt, thatsächlich grosse Unterschiede in der Spaltbarkeit der verschiedenen Glycuronsäurepaarungen (Thierfelder). Dieser Autor[1]) bemerkt ausdrücklich das verschiedene Verhalten der an Euxanthin und an Chloral gebundenen Glycuronsäuren. Erstere ist sehr leicht spaltbar durch geringe Druckerhöhung in wässeriger Lösung, schon bei 120°, dagegen durch Kochen mit Mineralsäure bei gewöhnlicher Siedetemperatur von 100° absolut nicht; letztere ist wieder sehr leicht bei 100° durch Säure zu sprengen, widersteht aber der Spaltung durch blosse Temperaturerhöhung unter Druck viel mehr. Wenn man also 2 Harne neben einander hat, welche gleiche Mengen Glycuronsäure, das eine Mal an Euxanthin, das andere Mal an Chloral gebunden enthalten, dann würde man bei dem von M. geübten Verfahren nach der Spaltung mit Säure das eine Mal keine, das andere Mal sehr starke Orcinreaktion bekommen; man würde also den einen Harn als frei von Glycuronsäure, den andern als stark glycuronsäurehaltig beurtheilen, während doch beide Harne gleiche Mengen der Säure, nur von verschiedener Haltbarkeit, enthalten. Die schlagendste Probe auf die Berechtigung dieser Deutung bietet mir ein eigener Versuch, zu dem ich vor Kurzem auf folgendem Wege kam (Deutsche med. Wochenschr. 1902, No. 15): Ich meinte, dass es gelingen müsste, die Spaltungskraft der Mineralsäure gegenüber der gebundenen Glycuronsäure auf einfache Weise zu erhöhen, wenn ich katalytisch wirkende Stoffe zufügte, wie Eisenchlorid, Kupfersulfat etc. Damit durfte ich auch erwarten, die schwerer spaltbaren Glycuronsäuren zu sprengen und somit nachzuweisen. Thatsächlich bestätigt sich diese Vermuthung, und ich bin auf diesem Wege sogar im Stande, die Glycuronsäure ausnahmslos in jedem normalen Harn zu demonstriren. Es ist bequem dabei, die Sprengung der gepaarten Glycuronsäure und die Anstellung der Orcinprobe mit der so freigemachten Säure in einen Akt nach dem üblichen Verfahren zusammenzuziehen. Wenn ich normalen Harn, etwa 2 ccm, mit 4 ccm rauchender Salzsäure, einer Messerspitze Orcin und einem Tropfen Liq. ferri sesq. mische und dann etwa 1—2 Minuten koche, dann entsteht eine dunkelbraun-grüne Verfärbung mit grünem Schaum, aus der

1) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 11.



ich mit Amylalkohol sehr grosse Mengen rein-grünen Farbstoffes mit charakteristischem Spektralstreifen am Ende des Roth ausziehen kann[1]).

Ich betone ausdrücklich, dass dies durch den beschriebenen Kunstgriff mit jedem normalen Harn gelingt, also daselbst das Vorhandensein gepaarter Glycuronsäure mit Leichtigkeit zu demonstriren ist. Die gewöhnliche Spaltung mit Säure führt da niemals zu Orcinreaktion liefernder Substanz, und daher stammt die Meinung, dass im normalen Harn die Menge gepaarter Glycuronsäure zu klein wäre, um sich in kleineren Quanten Harn zu verrathen. Der Versuch mit der oben beschriebenen modificirten Säurespaltung und Orcinreaktion zeigt, dass diese Mengen im normalen Harn gross genug sind, um sich bequem und imponirend nachweisen zu lassen. Es folgt also daraus, dass die gewöhnliche Probe, nach dem Spalten mit Säure aus dem positiven Ausfall der Orcinreaktion auf Glycuronsäurevermehrung zu schliessen, nicht statthaft ist; der positive Erfolg des Verfahrens bedeutet fürs erste nichts weiter, als dass es sich um die erfolgte, erleichterte Spaltung der gepaarten Glycuronsäure handelt. Und so kommen wir zu dem Schluss, dass in den interessanten Fällen, welche M. untersucht hat, also Dyspnoe, Diabetes etc. nicht Glycuronsäurevermehrung nachgewiesen ist, sondern dass daselbst eine wahrscheinlich erleichterte Spaltung der dort wie in jedem Harn sich findenden Glycuronsäurepaarlinge statthatte. Die Ursache dieser leichter erfolgenden Spaltung kann zweierlei Natur sein: 1. Entweder die gepaarten Glycuronsäuren, welche derartigen Harnen eigenthümlich sind, weisen eine leichtere Spaltbarkeit gegenüber den gepaarten Glycuronsäuren des normalen Harns auf, verhalten sich also entsprechend dem früher erwähnten Beispiel, wie die Urochloralsäure zur Euxanthin-

1) Ich verkenne nicht, dass hier nicht ein absoluter Nachweis, sondern nur ein grosse Sicherheit bietender Hinweis auf gepaarte Glycuronsäure vorliegt. Denn die Pentosane ergeben ja ebenfalls die Reaction der gepaarten Glycuronsäuren nach dieser Richtung, zeigen Reduction und Orcinprobe nach Spaltung mit Mineralsäuren ebenfalls. Aber abgesehen davon, dass doch ihr ständiges Auftreten im Harn erst nachgewiesen werden müsste, trifft dieser Vorbehalt selbstredend ebenso mein Beweisverfahren wie dasjenige P. Mayer's über das Vorkommen von gepaarten Glycuronsäuren im Harn, da sie beide das übliche Princip der Production von Orcin-Reaction benutzen. Wenn auch hier ein Vorbehalt für weitere Versuche gemacht werden muss, ist doch die Abhängigkeit des Auftretens der Orcin-Reaction von einem Pentosangehalt des Harns sehr unwahrscheinlich. Ich überzeugte mich nämlich, dass Arabinose, ein Pentosan, weit leichter spaltbar ist als die Substanz des normalen Harns, welche unter Eisenchloridzusatz der Spaltung zugänglich wird, hinter der eben die gepaarte Glycuronsäure vermuthet werden muss. Sowohl an reinen Arabinoselösungen wie bei Zusatz geringer Mengen Arabinose zum Harn, 0,1 pCt., überzeugte ich mich, dass intensive Grünfärbung schon beim Anfang des Siedens eintritt und zwar eine Klargrünfärbung, welche anders sich verhält als der braungrüne Niederschlag, welcher bei der Reaction des normalen Harns allein sich erst nach 1 bis 2 Minuten langem Kochen bei der modificirten Orcin-Reaction einzustellen pflegt.



säure. In diesem Falle wird die Isolation der Glycuronsäurepaarlinge aus solchen Harnen und die Untersuchung derselben auf Spaltbarkeit die nöthigen Aufschlüsse geben, auch über die dabei interessante Frage der Paarungssubstanzen in solchen Fällen. 2. Oder es hat die Spaltung nur deshalb leichter in solchen Harnen trotz gleicher Spaltbarkeit der gepaarten Glycuronsäuren statt, weil die Bedingungen zur Spaltung günstiger sind. Genau wie in meinem Versuch die Zuführung des katalytisch wirkenden Eisenchlorids im normalen Harn die Spaltungsbedingungen so verbessert, dass die schwer spaltbaren Glycuronsäuren des normalen Harns doch gespalten werden, genau so könnten in solchen Fällen von Oxydationsschwächung des Organismus katalytische, die Spaltungskraft von Säuren erhöhende Substanzen in den Harn übergehen, welche die Spaltung der gleich schwer spaltbaren Glycuronsäuren dieser Harne ermöglichen. Für eine derartige Vermuthung des Auftretens katalytisch wirkender Substanzen im Harn existiren Anhaltspunkte. Ich will hier nur eine eigene Beobachtung aus einem entfernt liegenden Bereich der Pathologie anführen: Bei einem Patienten mit paroxysmaler Hämoglobinurie zeigte sich stets nach dem Anfall ein Urin, welcher, selber schon blutfrei, die Eigenschaft hatte, zugesetztes Hämoglobin weit rascher in Methämoglobin umzuwandeln als normaler Urin desselben Patienten; er enthielt also offenbar Substanzen, welche die normaler Weise langsam vor sich gehende Oxydation des Hämoglobins beschleunigten, katalysirten. Um das Auftreten solcher Stoffe könnte es sich in den obigen pathologischen Fällen auch handeln, und damit könnte sich ebenfalls die leichte Spaltung der Glycuronsäure in solchen Urinen erklären.

Nach alledem aber wird man die Schwierigkeit, ja die Unmöglichkeit nicht verkennen, bei allen Methoden, welche sich auf eine Freimachung der Glycuronsäure gründen, zu Quantitätsbestimmungen zu gelangen.

Es ist eben nicht angängig, sich über Mengenbeziehungen von Glycuronsäure zu äussern, da es eine genügende quantitative Bestimmungsmethode nicht giebt. Ich kann infolgedessen den Befunden P. Mayer's über Glycuronsäurevermehrung, abgesehen von den im ersten Theil aufgeführten Bedenken auch wegen der angewandten Methodik eine genügende Beweiskraft nicht vindiciren. Denn seine Befunde an den pathologischen Urinen sind ebenso gut erklärbar, wenn man eine verschiedene Spaltbarkeit der gepaarten Glycuronsäuren im Vergleich zum normalen Urin annimmt, als wenn man seiner Prämisse, einer Vermehrung dieser Säuren, folgt. Leider ist es dadurch auch unmöglich, an die Beurtheilung der Quantität der Glycuronsäure-Ausscheidung im Harn eine diagnostische Vermuthung über die Stärke der Oxydationskraft zu knüpfen, wie dies M. im Verlauf seines Gedankenganges gethan hat, und aus dermassen erhobenen Befunden im Harn eine Schwächung der Oxydationskraft schon zu Zeiten

vorher sagen zu können, wo Zucker selber noch nicht ausgeschieden wird, sondern noch seine Oxydationszwischenstufe, die Glycuronsäure.

So möchte ich denn dahin resumiren, dass man heutzutage immer noch die erste Vorstellung Schmiedeberg's über der Abhängigkeit der Glycuronsäure-Ausscheidung von Zufälligkeiten festzuhalten meines Erachtens gezogen ist. (Dieselbe Anschauung vertritt neuerdings F. Blumenthal, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1901, auf einschlägige Versuche gestützt). Eine klinische Verwerthbarkeit der Glycuronsäure-Ausscheidung wird erst dann statthaben können, wenn es gelingen sollte, eine brauchbare quantitative Methode der Bestimmung auszuarbeiten. Dann wird es sicherlich des Interesses nicht entbehren, Feststellungen über die Höhe der Glycuronsäure-Ausscheidungen unter Berücksichtigung der verschiedenen Ausscheidungswege zu machen. Vielleicht ist man dann in der Lage, auch diagnostisch verwertbare Beziehungen zu eruiren.

Herrn Geh.-Rath von Leyden bin ich für die freundliche Erlaubniss, die Mittel seines Laboratorium's benutzen zu dürfen, zu ergebenstem Dank verpflichtet.

Anmerkung bei der Correctur:

P. Mayer betont (Zeitschrift für klin. Med. Bd. 47. Heft 1 u. 2. S. 15) neuerdings, dass er in den fraglichen Urinen die Glycuronsäurevermehrung nicht nur aus dem Auftreten der Orcinreaction nach der Säurespaltung, sondern auch durch die Darstellung der Bromphenylhydrazin-Verbindung der Glycuronsäure bewiesen habe. Die Thatsache, dass dies geglückt sei, gebe schon einen genügenden Beweis für die Vermehrung der Säure ab, da dies aus gleichen Mengen normalen Harnes nicht möglich sei. Aber diesem Beweismittel ist der gleiche Einwand entgegenzusetzen, wie dem der Orcinreaction. Die Bromphenylhydrazin-Verbindung ist gleichwie die Orcinreaction nur mit der freien Säure zu erhalten; um sie darzustellen, muss man die gepaarten Glycuronsäuren der Harne erst der Spaltung durch Säure unterwerfen, und wenn diese infolge schwerer Spaltbarkeit nicht gelingt, dann kann man trotz Anwesenheit reichlicher Mengen gepaarter Glycuronsäuren die Bromphenylhydrazin-Verbindung ebenso wenig erhalten, wie die Orcinreaction. M. führt als weiteren Gegengrund an, dass er die Glycuronsäurevermehrung an der stark erhöhten Linksdrehung öfter bewiesen habe. Aber, wenn die Vermehrung der Drehung Vermehrung der gepaarten Glycuronsäuren bedeuten soll, dann muss man erst wissen, ob die beiden Vergleichsobjecte, hier normaler Harn und solcher von alimentärer Glycosurie, auch gleiche Sorten gepaarter Glycuronsäure, Glycuronsäure mit gleichem Bindungskörper enthalten; denn verschiedene Glycuronsäuren ungleicher Paarung drehen ganz verschieden stark; und die gleichen Mengen Glycuronsäuren können durch Bindung mit verschiedenen Körpern zu ganz verschieden starker Drehung führen. M. macht stillschweigend die Annahme, dass in allen von ihm untersuchten Fällen die Glycuronsäure an die gleichen Körper gebunden sei, wobei dann allerdings Bedenken über ungleiche Drehungs- und Spaltungsfähigkeit nicht auftauchen brauchten. Aber ob diese stillschweigende Annahme richtig ist, weiss man nicht; und diese Frage müsste doch erst erledigt sein, bevor man M.'s Nachweise als sichere Zeichen für Glycuronsäurevermehrung nehmen kann.



XX.

Beitrag zur Kenntniss der Pentosurie und der Pentosenreaction.

Von

Dr. **H. Brat,** Rummelsburg-Berlin.

Die Forschungen über Pentosurie datiren seit der Entdeckung von Jastrowitz und Salkowski, dass reducirende Urine bei mangelndem Drehungs- und Gährungsvermögen Pentose enthalten können. Im Verhältniss zu einer umfangreicheren Anzahl von Fällen, in welchen Pentose als Begleiterscheinung anderer Krankheitszustände festgestellt worden ist, sind bis jetzt nur wenige, im ganzen fünf Fälle von genuiner Pentosurie litterarisch niedergelegt: zwei Fälle von Salkowski und Blumenthal, ferner zwei Fälle von Bial und ein Fall von Fritz Meyer.

In Anbetracht des Umstandes, dass es berechtigt ist, die Aufmerksamkeit immer wieder auf die in Betracht kommende abnorme, bis jetzt selten festgestellte Erscheinung der Pentosurie hinzulenken, dürfte die Mittheilung eines zuerst von mir festgestellten Falles, welcher auch Veranlassung zu einigen neuen Beobachtungen gegeben hat, berechtigt sein.

Frau F., 62 Jahre alt: Vater angeblich an Herzarterienverkalkung im 79. Lebensjahre, Mutter an einem Herzleiden im mittleren Lebensalter verstorben. Diabetes in der Familie nie beobachtet. Sechs gesunde Geschwister sind am Leben [1]). Patientin ist bis vor acht Jahren immer gesund gewesen; seit dieser Zeit litt sie an Krampfadern und phlebitschen Processen am Unterschenkel. Vor fünf Jahren erkrankte sie an einer angeblich durch eine Embolie veranlassten Lungenaffection. Auch in der darauf folgenden Zeit deutete häufiger Schüttelfrost aflf Affectionen embolischer Natur. Mitte 1900 fühlte sich Patientin derartig schwach, dass sie einen Badeort aufsuchen wollte. Bei der für die Wahl eines Badeortes benöthigten genauen Untersuchung wurde am 8. Juli 1900 0,455 pCt. Zucker festgestellt.

Nach einem dreiwöchentlichen Aufenthalt in Karlsbad, wo selbst immer geringe Mengen Zucker constatirt wurden, verschlechterte sich der Zustand der Patientin derartig, dass sie nach Hause zurückkehren musste. Aber auch dort konnte sie sich bei

1) Anmerkung bei der Correctur: Bei nachträglicher Untersuchung des Urins einiger Geschwister hat sich gezeigt, dass ein Bruder Pentosuriker ist. Diese Thatsache erscheint besonders bemerkenswerth.



Innehaltung einer milden Diabetikerdiät nicht wieder erholen. Im April vorigen Jahres constatirte ich Pentose im Harn. Die Beschwerden der Patientin bestanden damals ausser in schmerzhaften Affectionen der Unterschenkelvenen, sowie rheumatischen Beschwerden im rechten Schultergelenk, wesentlich in einer allgemeiner allgemeinen Schwäche und psychischen Niedergeschlagenheit. Die Letztere war zum Theil durch den Schwächezustand zum Theil aber auch durch die Befürchtung, zuckerkrank zu sein, veranlasst.

Nachdem die Patientin auf normale Diät gesetzt war, erholte sie sich sehr schnell; ihre Psyche wurde freier, weil sie der Gedanke, zuckerkrank zu sein, nicht mehr niederdrückte. In derselben Zeit, als wiederholt bei jeder Untersuchung des Urins von mir Pentose festgestellt wurde, bei negativem Ausfall der Gährungsprobe, wurde von einem anderen Untersucher am 18. April 1901 0,35 pCt. Zucker bestimmt; im Gegensatz hierzu wurde von dieser Seite der negative Ausfall der Orcinsalzsäureprobe betont und die Anwesenheit von Pentose im Urin deswegen bestritten.

Einige oder vielmehr fast alle Fälle von genuiner Pentosurie sind, bevor sie richtig erkannt wurden, irrthümlich als Fälle von Diabetes angesehen worden. Allerdings ist nach den Beobachtugen und Experimenten von Külz und Vogel ein Zusammenhang zwischen Pentosurie und Diabetes insofern anzunehmen, als es bei schweren Diabetesfällen zur Ausscheidung von Pentose kommen kann; aber andererseits haben Bial und Blumenthal in einem Versuche nachweisen können, dass ein Pentosuriker sich in der Assimilationsfähigkeit für Hexosen und Pentosen nicht vom normalen Menschen unterscheidet. Pentosurie kann also jedenfalls auch ohne Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Hexosen bestehen.

In dem vorstehend geschilderten Fall war die Quantität des durch dreimaliges Umkrystallisiren aus 200 ccm Harn gewonnenen Pentosazon 0,455 g vom Schmelzpunkt 156°. Diese Zahl liegt in den Grenzen der bisher aus Pentosenurin gewonnenen Quantitäten. Die geringen Zuckermengen, welche constatirt sind, können wohl als eine Erscheinung zufälliger Glykosurie aufgefasst werden, da sonst nie erhebliche Quantitäten Traubenzucker festgestellt worden sind. Man wird also diesen Fall nicht zu der Kategorie der Diabetesfälle mit Pentosenausscheidung rechnen dürfen, sondern denselben als einen Fall von genuiner Pentosurie ansehen müssen, in welchem es gelegentlich zu einer Glykosurie gekommen ist. Freilich konnte in einem Versuch zur Erzeugung alimentärer Glykosurie, in welchem die Patientin 100 g Traubenzucker auf nüchternem Magen erhielt, in Uebereinstimmung mit Bial und Blumenthal keine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Hexosen nachgewiesen werden; trotzdem wird man die Möglichkeit, dass die Patientin gelegentlich geringe Mengen Traubenzucker ausgeschieden hat, zugeben müssen; aber eine Erklärung für den negativen Ausfall der Pentosenprobe bei der von anderer Seite geschehenen Untersuchung ist damit nicht gegeben. Da man dieses Resultat nur durch Uebersehen von Cautelen, welche bei der Anstellung der Orcinsalzsäurereaktion nöthig sind, erklären konnte, richtete ich mein Augenmerk auf die Bedingungen, unter welchen die Re-



aktion mit Sicherheit eintreten musste. Es stellte sich bald heraus, dass, wenn man einer Quantität Urin das gleiche Quantum reine Salzsäure (1,19) und einige Körnchen Orcin zufügte und dann erhitzte, das Optimum der Reaktion bei 90—95° lag. Die Reaktion wurde in einem Kölbchen, unter Beobachtung der Temperatur und unter mehrmaligem Schütteln des Kolbeninhalts angestellt. Niedrigere Temperaturen als 90° bemirkten nur einen schwachen, meist bräunlich gefärbten Niederschlag, bei höherer Temperatur nahm der Niederschlag eine schmutzig braune Farbe an, während bei 90—95° der langsam erkaltende Urin einen dunkelgrünen, voluminösen Niederschlag aufwies, welcher noch einen reineren Farbenton zeigte, wenn der Urin vorher durch Thierkohle entfärbt war.

Entsprechend der Veränderung der Farbe des Niederschlages nahm auch der Amylalkoholauszug nur bei dem Optimum für die Reaktion die typische grüne Farbe an. Ueberraschend war, dass entsprechend der Farbe des Niederschlages Veränderungen bei der spektroskopischen Betrachtung des Amylalkoholauszuges beobachtet wurden, wenn die Reaktionsflüssigkeit gekocht wurde. Der typische Pentosenstreifen bei der Orcinsalzsäureprobe liegt innerhalb des rothen Theiles des Spektrum. Es ist gelegentlich neben diesem Streifen ein Streifen im Grün festgestellt worden. Bei der Inconstanz dieser Erscheinung hat man bis jetzt dem letzteren Streifen ebensowenig Bedeutung beigelegt, wie den gelegentlich ausser an der typischen Stelle noch im Roth vorkommenden Streifen. Nach den Angaben von Salkowski und den letzten Veröffentlichungen von Rosin scheint es, als ob man den letzteren in der That keine besondere Bedeutung beilegen dürfte. Der Streifen im Grün konnte weder in der bei 90—95°, noch in der bei niedrigerer Temperatur vor sich gehenden Probe nachgewiesen werden, andererseits verschwindet der Streifen im Roth allmählich vollkommen, während der Streifen im Grün stärker wurde, wenn man einige Minuten die Flüssigkeit kochte. Natürlich lag die Frage nahe, ob das spektroskopische Bild verändert wird dadurch, dass derselbe Körper je nach der auf ihn einwirkenden Temperatur verschiedene Absorptionsstreifen erzeugen kann, oder ob die beiden Absorptionsstreifen als ein durch zwei Körper bewirkter Effekt im spektroskopischen Bilde zu betrachten sind. Klarheit konnte bezüglich dieser Frage geschaffen werden dadurch, dass man zu der ursprünglichen „Absatzmethode", welche gegenüber der für den klinischen Verbrauch sehr geeigneten Amylalkoholauszugmethode in den Hintergrund getreten ist, zurückkehrte. Erhitzte man eine Quantität Urin in dem oben angegebenen Verhältniss mit Orcinsalzsäure während 3 Minuten am besten im Paraffinbade auf 90—95° und filtrirt den Niederschlag ab, so ergab der Amylalkoholauszug des Filtrats nach dem Erkalten derselben, ev. nochmaligem Erhitzen auf 90—95°, Filtriren und Erkalten keinen Ab-



sorptionsstreifen, allenfalls war eine minimale Absorption an der charakteristischen Stelle im Roth vorhanden. Erhitzt man nun das Filtrat weiter d. h. 2—3 Minuten auf 100°, so sah man im Amylalkoholauszug nur die Absorption im Grün. Der Amylalkoholauszug der erkalteten Probe wurde jetzt himbeerfarben und man erhielt ein Bild, wie es von den Pentosen nur die Rhamnose giebt.

Vergleichende Untersuchungen mit den mir zur Verfügung stehenden, reinen Materialien in einer Lösung von 1 : 200 zeigten, das Arabinose, Xylose, ebenso wie die in Betracht zu ziehende Glykuronsäure stets eine grünliche Färbung des Amylalkoholauszugs ergeben und nur den typischen Absorptionsstreifen im Roth aufweisen. Freilich war die Temperatur höher und die Zeit des Erhitzens länger, welche zum Zustandekommen der Reaction bei diesen vergleichenden Untersuchungen nothwendig waren, als dieses bei Anstellung der Reaction mit pentosurischem Urin sich erforderlich zeigte. Den entstehenden grünen Niederschlag nahm ich in einigen Versuchen mit wenig Wasser auf und schüttelte einen Theil der Aufschwemmung mit Amylalkohol aus; dann konnte derStreifen im Roth wahrgenommen werden. Der andere Theil wurde mehrere Minuten gekocht und nach dem Erkalten wieder mit Amylalkohol ausgeschüttelt, dann war kein Streifen mehr wahrzunehmen, sodass damit die Annahme der Möglichkeit einer Verschiebung des spektroskopischen Bildes durch denselben Körper ausgeschlossen scheint. Der mit Rhamnose angestellte Vergleich ergab niemals Grünfärbung des Amylalkoholauszugs, vielmehr war derselbe stets himbeerfarben und zeigte nur einen Streifen im Grün, welcher genau an derselben Stelle lag, wie der zweite Streifen, den ich bei der Untersuchung des Urins nach Abfiltriren des bei 90—95° Orcinsalzsäureniederschlags durch kurzes Kochen des Filtrats isoliren konnte. Wir können also mit Recht die beiden Streifen als den Ausdruck zweier verschiedener Körper im Urin betrachten, von denen der eine das Spektrum der Pentose, der andere das Spektrum der Methylpentose ergiebt.

Der exakte Nachweis, dass es sich um Methylpentose handelt, dürfte nur bei Verarbeitung sehr grosser Mengen Urin möglich sein, auf Grund der Methode, welche Bergell und Blumenthal für die Isolirung der Pentose und Methylpentose angegeben haben. Die von Tollens und Widtsoe und Tollens und Oshimo angegebene Methoden der sogen. Furfuroldestillation scheint nach vorgenommenen Versuchen nicht ausreichend zu sein, um bei Anwesenheit von Pentose und Methylpentose im Urin einwandsfreie Resultate zu erzielen. Die Methode hat auch für die Untersuchung pflanzlicher Stoffe offenbar ihre Schattenseiten, da der Ausfall der Reaction nach Untersuchungen, welche in der „Chemiker Zeitung“ veröffentlicht sind, doch sehr häufig als „zweifelhaft“, „schwach“ und „sehr schwach“ angegeben ist. Immerhin scheint die Aehnlichkeit im spektroskopischen Verhalten, der bei der Reaction entstehenden, ge-

wissermaassen durch fraktionirte Fällung trennbaren Stoffe im Urin mit den durch entsprechende Behandlung einerseits aus Pentose, andererseits aus Methylpentose entstehenden Reactionsprodukten doch derartig, dass die Annahme des Vorhandenseins von Methylpentose neben Pentose m Urin eine gewisse Wahrscheinlichkeit hat.

Nach obigen Erfahrungen liegt die Frage nahe, ob es gelingt, wenn Urine gleichzeitig Pentose und Glykuronsäure enthalten, diese Körper unterschiedlich zu erkennen. Einem gesunden Menschen wurden 5 g Menthol verabreicht. Bei der Untersuchung des Urins stellte sich heraus, dass thatsächlich, wenn die Orcinsalzsäureprobe bei 90—95 ° angestellt wurde, keine spektroskopische Veränderung wahrnehmbar war, dass aber nach kurzem Kochen bei 100 ° die Flüssigkeit sich beim Erkalten trübte und ein schmutzig brauner Niederschlag ausfiel. Der grünbraun gefärbte Amylalkoholauszug zeigte deutlich einen Absorptionsstreifen im Roth. Bei Wiederholungen der Untersuchung mit diesem Glykuronsäure angereicherten, normalen Urin zeigte sich, dass der Amylalkoholauszug bei nicht zu langem Kochen oft auch den typischen grünen Farbenton annahm. Niemals war es aber möglich, bei unter 90—95 ° angestellter Reaction irgend welche für Glykuronsäure charakteristische Erscheinung zu erzielen. Somit konnte man voraussehen, dass auch ein pentosurischer Urin, welcher Glykuronsäure enthält, nur den für Pentose charakteristischen Streifen ergeben musste, wenn die Orcinsalzsäureprobe unter den angegebenen Bedingungen angestellt wurde, und dass bei einem Erhitzen auf 100 ° respektive beim Kochen das Auftreten des durch die Glykuronsäure veranlassten Streifens in Betracht kommt. In der That konnte man nun in dem Urin der Patientin F., welcher 5 g Menthol verabreicht worden waren durch die Methode der fraktionirten Fällung zunächst den Pentosen-Streifen sichtbar machen. Das Filtrat ergab keine zunächst beweisende Reaction und erst nach dem Kochen trat wieder ein Absorptionsstreifen auf, der eben von der Glykuronsäure herrührte. Endlich wurde noch ein durch Mentholeingabe Glykuronsäure- angereicherter Urin einer Zuckerkranken zum Vergleich herangezogen, welcher ein durchaus entsprechendes Resultat bei der Untersuchung ergab. Wenn damit auch praktisch die bei der Orcinsalzsäurereaction entstehenden Körper zur Differentialdiagnose herangezogen werden können, so die Frage nach der Natur dieser Körper noch nicht gelöst. Man nahm an, das sich bei dei der Orcinsalzsäurereaction Furfurol bildet und dass dieses mit Phenolen und Basen der aromatischen Reihe gefärbte Verbindungen liefert. **Reinitzer** giebt ausdrücklich an, dass wässerige Lösungen von Furfurol von einem Gehalt von etwa 0.1—0,5 pCt. mit Orcin und Salzsäure beim Kochen Erscheinungen gaben, die bis ins kleinste mit jenen übereinstimmen, die die Reichel'sche Orcinsalzsäureprobe giebt. Allerdings macht er schon darauf aufmerksam, dass Furfurol von allen Kohlen-

hydraten geliefert werden kann. Hiermit erwächst die Schwierigkeit, die verschiedenen Reactionen der verschiedenen Kohlehydraten, speciell der Pentosen zu erklären. Neuberg konnte mit reinem Furfurol keine entsprechende Reaction erhalten, sodass er überhaupt ausschliesst, dass bei der Orcinsalzsäurereaction die Furfurolbildung in Betracht kommt. Er fast die entstehenden Niederschläge als Condensationsprodukte von Humussäuren und Phenolen auf. Die Aufklärung über die Natur der bei der Reaction entstehenden Körper erheischt eine weiter eingehende Bearbeitung.

Vor der Klarstellung der Vorgänge der Reaktion dürfte es auch nicht möglich sein zu beurtheilen, auf welchen dieser Vorgänge der von Bial angegebene Zusatz von Eisenchlorid zu Orcin-Salzsäure günstig auf den Ausschlag der Reaktion wirkt. Zweifellos findet aber ein erheblicher, offenbar katalytischer Einfluss des Eisenchloridzusatzes statt, der grösser ist, als der von mir beobachtete Einfluss eines Kochsalzzusatzes, welcher an und für sich auch eine Verschärfung der Reaktion herbeiführen kann. Aber die Thatsache, dass es gelingt, durch Aenderung der Verhältnisse der von Bial angegebenen Reagentien sogar Glykuronsäure im normalen Urin nachzuweisen, legt den Gedanken nahe, ob pathologisch vermehrte Glykuronsäure nicht auch in ähnlicher Weise die Reaktion wie Pentose geben kann. Der Urin eines durch Einathmen von Chloranilin erkrankten Arbeiters wies eine Linksdrehung von 0,5 pCt. auf entsprechend der Rechtsdrehung von Traubenzucker. Die Orcin-Salzsäureprobe bei 90 bis 95° war negativ, nach längerem Kochen, event. nach Zusatz von Schwefelsäure, wie es Paul Mayer angegeben hatte, konnte der typische Absorptionsstreifen erzeugt werden. Der Urin enthielt also keine Pentose und gab trotzdem mit dem von Klönne und Müller bezogenen Pentosenreagens eine deutliche, wenn auch schwache Grünfärbung. Dieselbe entsprach dem zehnfach verdünnten pentosenhaltigen Urin der Patientin F.

Einem Patienten wurden 3 g Menthol verabreicht; der Urin zeigte eine Linksdrehung von 1,1 pCt., die Orcin-Salzsäureprobe, bei 90 bis 95° angestellt, war negativ, nach Kochen konnte der typische Streifen im Roth zur Erscheinung gebracht werden. Der nicht pentosenhaltige Urin ergab unter Innehaltung der gegebenen Vorschriften mit dem Bial-schen Pentosenreagens eine Grünfärbung, wie sie etwa der siebenfachen Verdünnung des Urins der Patientin F. entsprach. Aus diesen Beobachtungen folgt mit Sicherheit, dass die Verschärfung der Reaktion durch Eisenchloridzusatz nicht ohne Herabsetzung der Eindeutigkeit derselben bestehen kann, wenigstens wenn es sich um sehr geringe Mengen Pentose oder erheblichere Mengen Glykuronsäure handelt. Es dürfte bei nicht sehr starkem Ausfall der Reaktion Vorsicht bei der Verwerthung der von Bial modificirten Pentosenprobe zu Schlussfolgerungen geboten

sein, ebenso wie dieses nach Salkowski bei der scharfen Phloroglucinprobe von Tollens nothwendig ist. Trotz der Schärfe der Phloroglucinprobe ist dieselbe mit Rücksicht darauf, dass sie unter Umständen nicht eindeutig ist, meist nicht mehr zum Nachweis der Pentose im Urin in Anwendung. Immerhin würde das Bial'sche Reagens, wenn man sich der Thatsache bewusst ist, dass einerseits nur ein sehr starker Ausfall der Reaktion auf die Anwesenheit der Pentose mit Sicherheit hindeutet, andererseits bei schwachem Ausfall der Reaktion eine Nachpürfung unter Innehaltung der oben eingehend besprochenen Reaktionsbedingungen nothwendig ist, eine Bereicherung unserer diagnostischen Hülfsmittel sein. Der Werth der Anwendung desselben liegt in der Möglichkeit einer schnellen Orientierung bei positivem Ausfall der Trommer'schen Probe und negativem Ausfall der Gährungsprobe.

Die Resultate der vorliegenden Beobachtungen bezüglich der Pentosenreaktion sind, in einigen Sätzen zusammengefässt, folgende:

1. Das Optimum der Orcin-Salzsäurereaktion zum Nachweis von Pentose im Urin liegt bei 90—95°.

2. Durch Abgrenzung bei 90—95° lässt sich der bei der Orcin-Salzsäureprobe entstehende, für Pentose charakteristische Körper von einem Körper trennen, dessen spektroskopisches Bild übereinstimmt mit dem aus Methylpentose bei der Orcin-Salzsäureprobe hervorgehenden Reaktionsprodukt.

3. Eine analoge Trennung lässt sich bei gleichzeitigem Gehalt eines Urins von Pentose und Glykuronsäure vornehmen.

4. Die nach Bial durch Eisenchloridzusatz verschärfte Orcin-Salzsäurereaktion ist nur bei starkem Ausfall für Pentose beweisend und wird auch von Urinen gegeben, welche keine Pentose enthalten, sondern pathologisch vermehrte Glykuronsäure.

Trotzdem kommt dem Bial'schen Reagens sicher insofern eine heuristische Bedeutung zu, als es gelingen wird, auf Pentosurie verdächtige Fälle festzustellen, für deren entscheidende Diagnose die Anwendung der früher gebräuchlichen Orcin-Salzsäureproben, sowie die Darstellung des Osazon erforderlich ist.

Die Kenntniss der Reaktionen auf Pentose gehört zunächst nicht nur in das Armentarium der Kliniken und Laboratorien, sondern vor allen Dingen in das des praktischen Arztes. Der Mithülfe des praktischen Arztes bedarf es, um zu erkennen, in welchem Umfang diese merkwürdige, nicht nothwendig mit schweren Krankheitszuständen einhergehende Erscheinung aufzutreten pflegt, und ob ihr nur die Bedeutung einer Anomalie oder einer Krankheit zuzusprechen ist. Aber auch für den Fall, dass wir in der Pentosurie nur eine theoretisch wichtige Anomalie erblicken dürfen, wird doch der Pentosenreaktion ein grosser praktischer Werth zugesprochen werden

müssen, weil nur bei genauer Kenntniss derselben schwere diagnostische Irrthümer, wie sie bei einem Theil der veröffentlichten Fälle von Pentosurie vorgekommen sind, vermieden werden können.

Literatur.

Jastrowitz u. Salkowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1902. 19, 32, 35. — Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1895. 17. — Blumenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1895. 26. — id. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37. — id. Aerztl. Monatschrift. 1902. 1. — Külz u. Vogel, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 32. — Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. — Bial, Zeitschr. f. klin. Med. 1900. — Bergell u. Blumenthal, Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin. 1899. — C. Neuberg, Chem. Berichte. 1900. — Bial u. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1901. 22. — Fritz Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1901. — Paul Mayer, Berl. klin. Wochenschr. 1899. 27, 28. — Ber. d. d. chem. Gesellsch.: Tollens, Bd. 21. — Wheeler u. Tollens, Bd. 22. — Allen u. Tollens, Bd. 21. — Tollens u. Widtsoe. 1900. — Tollens u. Oshimo. Bd. 34. — Chemikerzeitung, Dec. 1901. — Rosin, Med. Centr.-Ztg. 1902. — Bial, Deutsche med. Wochenschr. 1895. 15. — Verh. d. Vereins f. innere Med., 17. März 1902.



XXI.

Gangrän des linken Unterschenkels durch Thrombose der Arteria femoralis (wahrscheinlich grippaler Natur) bei einem Diabetiker.

Von

Dr. **M. Loeb,** Frankfurt a. M.

Wenn schon das Auftreten von Arterienthrombose im Verlaufe von Infectionskrankheiten zu den recht seltenen Vorkommnissen gehört, so liegt doch das Interesse, welches nachfolgender Fall darbietet, hauptsächlich darin, dass er einen Diabetiker betrifft, wir es also mit einer Gangrän bei einem Diabetiker zu thun haben, ohne dass uns das Recht zusteht, von diabetischer Gangrän zu sprechen.

R. W., ein 69jähr. Kaufmann, erkrankte in der Nacht vom 12. auf den 13. April 1900, nachdem er noch mit Appetit zu Abend gegessen hatte, mit heftigem, längere Zeit andauerndem Schüttelfrost und wiederholtem (4maligem) Erbrechen. Als ich Patienten in der Nacht um $1^1/_2$ Uhr sah, constatirte ich eine Temperatur von 40^0 bei 108 Pulsen. Meine Verordnung bestand in einer Saturation. — Einige Stunden später, $^1/_2$6 Uhr, wurde ich nochmals zu dem Kranken citirt, bei dem das Erbrechen aufgehört hatte, der jedoch zeitweise delirirte und stöhnte. Bei näherer Untersuchung stellte es sich heraus, dass der linke Unterschenkel, der stärker als der rechte angeschwollen war, sich auf Druck sehr empfindlich zeigte. Eine bestimmte Diagnose wagte ich nicht zu stellen; doch lag es nahe, an eine Infectionskrankheit zu denken; die Prognose war bei dem Alter des in letzterer Zeit sehr heruntergekommenen Patienten eine in hohem Grade zweifelhafte. Anamnestisch ist Folgendes zu bemerken: Bereits vor 3 Jahren hatte ich bei Herrn W., der mich einer linksseitigen Ischias wegen consultirte, im Harn 3,3 pCt. Zucker bei einem spec. Gewicht von 1030 festgestellt. Der Zucker schwand auf ein geeignetes Verhalten ziemlich rasch; bei wiederholten Untersuchungen erwies sich der Harn entweder zuckerfrei oder nur Spuren von Zucker enthaltend, dagegen zeigte sich eine leichte Albuminurie. Seit $^3/_4$ Jahren Anschwellung der Knöchel, besonders des linken; das Gehen fiel schwer, doch war Pat. noch im Stande, seinen Geschäften nachzukommen. In letzterer Zeit klagte er über stärkere Schmerzen im linken Beine, wesshalb er den Tag vor seiner acuten Erkrankung zu Hause blieb. Sonst fühlte er sich wohl, schlief gut und ass mit Appetit; doch war er in letzterer Zeit ziemlich abgemagert und anämisch geworden, sodass seine Bekannten bedenklich den Kopf schüttelten und ihm keine lange Lebenszeit prophezeihten. — Die Bemerkung möge hier Platz finden, dass seine 29jähr. Tochter, die 5 Jahre an Diabetes gelitten hatte, einige Wochen zuvor einer Influenzapneumonie erlegen war; der Tod erfolgte im Coma. — Den Diabetes anlangend, konnte ich bei Herrn W. kein hereditäres Verhältniss nachweisen,



während seine Tochter erblich in dieser Beziehung belastet war; ein Bruder ihrer Mutter war an genannter Krankheit gestorben, während eine Zwillingsschwester der Letzteren, wie ich mich selbst überzeugen konnte, noch jetzt an Diabetes leidet.

Freitag, 13. April, als ich Pat. Vorm. 11 Uhr mit Herrn Collegen Knoblauch sah, der von nun an den Kranken mit mir behandelte, lag derselbe somnolent, zeitweise stöhnend da; es zeigten sich bläulich-rothe Stellen an dem ungemein schmerzhaften Unterschenkel. Der Urin, der früher nur Spuren von Eiweiss enthalten, zeigte nun grössere Eiweissmengen; Zucker fehlte vollständig; spec. Gew. 1017. — Der Zustand verschlimmerte sich immer mehr; Pat. gab keine Antworten; es hielt schwer, ihm Nahrung beizubringen; die Temperatur stieg auf 41,2⁰ bei 112 Pulsen. In der Nacht noch 2maliges Erbrechen. — Die Untersuchung des Herzens und der übrigen Organe ergab keine Veränderung.

Sonnabend, 14. April. Allgemeinbefinden entschieden besser; Temp. 39,2⁰, Puls 96. Urin enthält 0,3 pCt. Eiweiss; rothe Blutkörperchen; Cylinder (Epithelial-, Blut- und hyaline); kleine Mengen Aceton, keine Acetessigsäure. Der Unterschenkel dagegen zeigt eine bläuliche, von rothem Kranze umgebene Verfärbung; die betreffenden Stellen sind auf Nadelstiche unempfindlich, während die höher gelegenen hyperästhetisch.

Abends: Temp. 38,7, Puls 92. Milz deutlich zu fühlen.

Sonntag, 15. April Vorm. In der Nacht stieg die Temperatur wieder auf 39⁰; die Nacht selbst war ziemlich gut. — Temp. 38, Puls 90. Milz stark vergrössert. Pat. giebt im Allgemeinen klare Antworten. Unterschenkel bis zum Fusse und oberen Drittel in seiner ganzen Circumferenz bläulich verfärbt.

Abends: Pat. war Tags über sehr unruhig, wollte stets aufstehen; sprach ziemlich klar, doch auch stellenweise irre. Liess einen Theil des Urins unter sich gehen. Temp. 39,3 (Nachm. 38,2), Puls 104. Rasche Athmung = 48. Die Verfärbung des Beines wie heute Morgen; sie nimmt ca. $^3/_5$ des Unterschenkels ein; an der Planta pedis röthlich-blaue Stelle, 7 cm lang, 5 cm breit. — Pat. stöhnt öfters und giebt auf Befragen an, dass ihn der ganze Körper schmerze. — Milz bedeutend angeschwollen und auf Druck schmerzhaft. Ord.: Chin. mur. 0,5 — 2mal.

Montag, 16. April Vorm. Erste Hälfte der Nacht unruhig; dann Schlaf. Pat. ist heute Morgen somnolent, giebt jedoch auf Befragen ziemlich richtige Antworten. Singultus, der, nebenbei gesagt, Pat. auch vorgestern einige Stunden quälte. — Der gestrige Urin enthielt bedeutend weniger Eiweiss (unter 0,1 pCt.). Die Verfärbung am Unterschenkel hat sich nach oben unbedeutend, dagegen auf einen Theil des Fusses fortgesetzt. Oben erwähnte röthlich-blaue Stelle am Fusse hat sich vergrössert; es hat sich eine kleinere in der Nähe und eine 1 Mark grosse auf der Ferse gebildet. Links Leistendrüsen etwas angeschwollen und auf Druck schmerzhaft; Puls der Femoralis nicht zu fühlen. Temp. 37,6, Puls 92. — Zunge trocken. — Pat. soll die Nacht viel getrunken haben. — Urin von heute Morgen: Spec. Gewicht 1018, reichlich Eiweiss; vollständig zuckerfrei.

Abends: Im Wesentlichen derselbe Zustand: Temp. 37,6, Puls 88.

Dienstag, 17. April Morg. Temp. 37,3⁰, Puls 92, Resp. 42. — Pat. ist sehr unruhig; hat die Nacht den Urin unter sich gehen lassen. An der oberen Peripherie der bläulich verfärbten, mit einem rothen Hofe umgebenen Stelle einige erbsengrosse Blasen. — Rothe Stelle in der Mitte des linken Fusses hat sich vergrössert, ebenso die dunkelrothe Stelle an der Ferse. — Am rechten Knöchel seit gestern Abend kleine schwärzliche Stelle (Decubitus). — Links sind die Leistendrüsen deutlich angeschwollen; Puls der linken Art. femoralis nicht zu fühlen. — Pat. giebt zwar auf Befragen ziemlich richtige Antworten, ist jedoch sehr benommen, will aufstehen,



Briefe schreiben. Zeitweise Singultus. — Der Unruhe wegen Bromkalium (2—3mal tägl. 1 g).

Abends: Temp. 38,8, Puls 92, Resp. 44. — Allgemeinbefinden besser, Unruhe geringer; Sensorium freier. Pat. setzte heute Nachm. die Brille auf und las Briefe; bald darauf delirirte er wieder. — Urin wurde reichlich gelassen. In der Ruhe keine Klagen über Schmerzen, doch veranlassen leiseste Berührungen des Oberschenkels und der nicht afficirten Stelle des Unterschenkels so heftige Schmerzen, dass der Kranke laut aufstöhnt. Blasen z. Th. aufgegangen. Unterschenkel an den bläulich verfärbten Stellen kalt; ebenso der linke Fuss; über den bläulichen Stellen Oedeme, ebendaselbst auf Nadelstiche keine Empfindung, doch Schmerzensäusserung auf stärkeren Druck. Die röthlich-blaue Stelle in der Mitte der Planta hat sich vergrössert.

Mittwoch, 18. April Morg. Temp. 37,7°, Puls 96, Resp. 44. — Process auf der Unterseite des Unterschenkels bis zur Kniekehle vorgeschritten; ebendaselbst blassrothe Verfärbung. Zahlreiche Blasen an der Peripherie. Die bläuliche Verfärbung des Unterschenkels etwas blasser; leichte Schuppenbildung. Stelle in der Mitte der Planta grösser und intensiver gefärbt. Decubitus am rechten Knöchel und an rechter Ferse. — Reichliche Entleerung nach Einlauf. — 5 Pfennig grosser Decubitus am Steissbein. — Pat. hatte in der Nacht wiederholte Anfälle von Dyspnoe, sobald tieferer Schlaf eintrat, bedingt durch das Zurücksinken der Zunge; coupirt werden sie durch Wecken und Schütteln.

Abends: Temp. 38,7°, Puls 96, Resp. 48. — Pat. liegt comatös da: stöhnt manchmal: „Au weh!“ Nachmittag setzte der Athem manchmal aus. — Die Blasen confluirten an der oberen Peripherie des bläulich verfärbten Unterschenkels zu einer Art Röhre, so dass man die Flüssigkeit hin und her bewegen kann. — Nachzuholen ist noch, dass der Harn von gestern Morgen grössere Mengen Zucker, doch viel weniger Eiweiss, hyaline und granulirte Cylinder und etwas Aceton enthielt. — Der Urin von heute Morgen enthielt bei einem spec. Gewicht von 1021 ziemlich wenig Eiweiss (ca. $^1/_2$ p.-M.), 2,5 pCt. Zucker, keine Acetessigsäure.

Donnerstag, 19. April Morg. Temp. 38, Puls 94, Resp. 40. — Der gangränöse Process ist nach oben und nach dem Fusse, der bis auf einige kleine Stellen ganz ergriffen ist, fortgeschritten. — Leistendrüsen stärker angeschwollen. — Urin wird reichlich gelassen, geht jedoch grössentheils ins Bett. Störender Singultus, viel Delirien; Pat. erkannte mich zum ersten Male nicht und fragte: „Wer sind Sie?“ Später jedoch lachte er auf die wiederholte Anfrage und antwortete: „Wesshalb sollte ich Sie nicht kennen?“ — Urin hell, 1018 spec. Gewicht; im Uebrigen wie gestern: im Sediment Epithelialcylinder und reichliche Harnsäurekrystalle.

Abends: Temp. 38,9°, Puls 104. — Bläuliche exulcerirende Stelle am Scrotum.

Freitag, 20. April Morg. Herr College Knoblauch, der den Pat. gestern Abend 9 Uhr und in der Nacht um 12 Uhr gesehen hatte, konnte Folgendes constatiren: Cheyne-Stokes'sches Athmen, Coma, Flockenlesen, Subsultus tendinum. Der Zustand erschien derartig, dass baldiger Exitus zu erwarten stand. Wider Erwarten jedoch besserte sich der Zustand: heute Morgen ist Pat. ziemlich klar und giebt, allerdings mit schwerer Zunge, richtige Antworten. Temp. 38,3°, Puls 104, Resp. 48. — Am linken Unterschenkel reichliche Blasenbildung; Farbe des Unterschenkels jetzt mehr bläulich-grau; linker Fuss eiskalt; linker Unterschenkel ebenfalls kalt, doch etwas weniger als der Fuss. — Da, wo sich die Blasen entleert haben, mumificirte Stellen. — Gangrän an der rechten Ferse; kleine gangränöse Stelle an der rechten grossen Zehe und in der Mittn der Planta. — Urin von heute Morgen 1018 spec. Gewicht; mässiger Eiweiss-, reichlicher Zuckergehalt; keine Acetessigsäure.

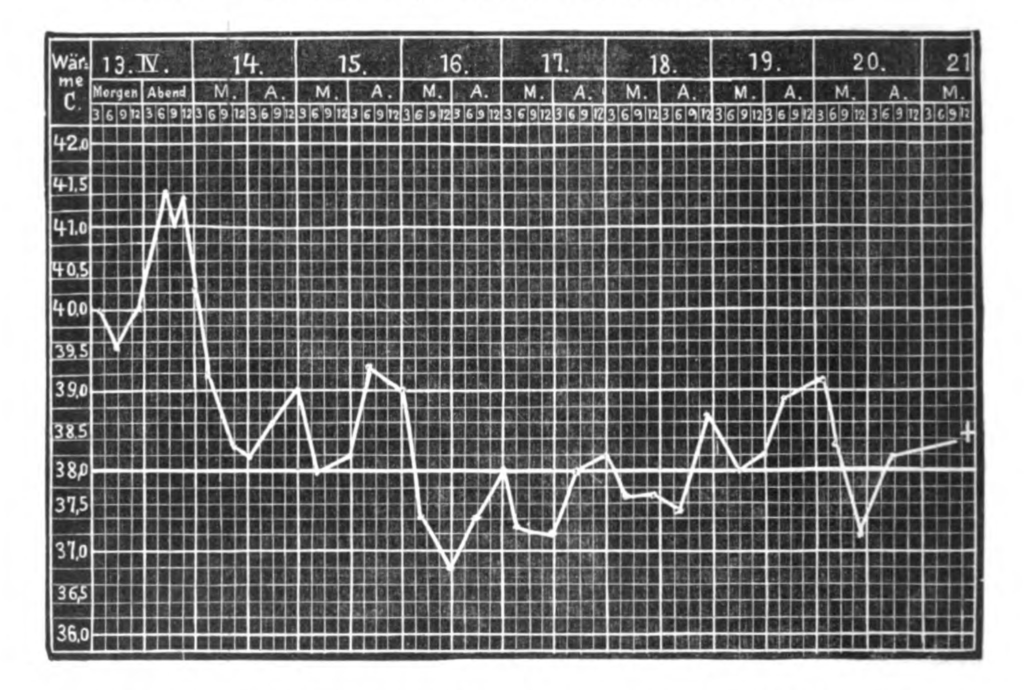


Abends: Temp. 38,2⁰, Puls 104, Resp. 52. — Schnarchende Athmung; Augen während des Schlafes nicht ganz geschlossen. — Leib stark aufgetrieben. — Linker Fuss ganz blau verfärbt.

Sonnabend, 21. April Morg. Pat. liegt in der Agonie; Puls nur noch an der Temporalis zu fühlen, kaum zu zählen; etwa 120, Resp. 60. Temperatur betrug ungefähr 38,5⁰. — Trotzdem der Kranke bewusstlos dalag, erweckte Druck auf den linken Oberschenkel noch Schmerzensäusserung. — Nachm. $1^1/_2$ Uhr erlöste ein leichter Tod den Pat. von seinen Leiden.

Die von der Familie des Verstorbenen selbst gewünschte Section konnte leider nicht ausgeführt werden, da an der Leiche bereits Montag Vormittag die Zersetzung so weit vorgeschritten war, dass Herr Geheimrath Weigert von der Obduction abstehen zu müssen glaubte.

Der besseren Uebersicht wegen sei eine Temperaturcurve beigegeben.



Epikrise. Es bedurfte, wie ich offen eingestehe, längerer Zeit und kostete viel Kopfzerbrechen, bis ich zu einer Diagnose gelangte, die den ganzen bei unserem Patienten beobachteten Symptomencomplex zu erklären im Stande war. Der Gedanke an eine diabetische Gangrän lag nahe; hatten wir doch einen Diabetiker vor uns, der von Gangrän des linken Unterschenkels befallen wurde. Eine genauere Würdigung des Beginns der Krankheit sowie der vorliegenden Erscheinungen liess jedoch eine diabetische Gangrän ausschliessen und uns erkennen, dass „Gangrän bei einem Diabetiker" und „diabetische Gangrän" zwei Begriffe sind, die sich nicht nothwendig zu decken brauchen, wenn sie auch in den meisten Fällen identisch sind. — Man unterscheidet zwei Hauptformen der diabetischen Gangrän: eine durch Entzündungsprocesse, d. h. durch Einwirkung pathogener Mikroorganismen auf geschwächte Gewebe bedingte Form, und zweitens die viel häufigere, die durch Angiosklerose und Thrombose entsteht. Das Primäre dürfte hier meist eine Endarteritis obliterans sein [1]),

1) Siehe Sternberg in Virch. Arch. 1900. Bd. 161. S. 199—252.

der sich dann die Thrombose höher gelegener Arterien anschliesst. Hieraus resultirt die hauptsächlich von L. Heidenhain[1]) gegebene Vorschrift, bei Gangrän der Zehen oder des Fusses gleich die Oberschenkelamputation vorzunehmen; begnügt man sich mit der Absetzung des Unterschenkels, so zwingt die sich fast regelmässig einstellende Gangrän der Amputationswunde zu nachträglichen Operationen.

In der grossen Mehrzahl der hier in Betracht kommenden Fälle dürfte diabetische Gangrän mit Altersbrand identisch sind; steht doch fest, dass die bei Diabetikern so häufige Arteriosklerose verhältnissmässig früh auftritt. Auch bei der Gangraena senilis ist die Arterienerkrankung als alleinige Ursache zur Entstehung des Brandes nicht immer ausreichend; so erinnere ich mich, bei Billroth und bei Czerny je einen Fall von Altersgangrän gesehen zu haben (es handelte sich beide Male um Frauen), wobei die Section neben den Gefässveränderungen eine intra vitam wie so häufig nicht erkannte Stenose der Mitralis ergab. — Ich verweise hier auf Fr. Grossmann's umfassende Monographie[2]), in der alle seit 1864 veröffentlichten Arbeiten berücksichtigt und die darin mitgetheilten Fälle zusammengestellt sind, so 99 Fälle von Extremitätengangrän (15 mal Gangrän der oberen Extremitäten). — Bei diabetischer Gangrän ist die Gefässobstruction und der Brand aufsteigend; zuerst sind die Zehen oder die Ferse brandig; von da ab schreitet die Gangrän, wenn sie sich nicht früher demarkirt, auf Fuss und Unterschenkel weiter. Fast immer gehen der Zuckergangrän heftige Schmerzen voraus, die immermehr zunehmen; der Brand breitet sich nur langsam aus und können viele Wochen, ja Monate vergehen, bis der Unterschenkel bis zum Knie von der Gangrän befallen ist. — Als Paradigma von diabetischer Gangrän will ich einen von Dupuy de Fronsae[3]) mitgetheilten Fall in seinen Haupterscheinungen wiedergeben. Ein 70jähr. Seemann, der wohl schon lange diabetisch war, da seit 15 Jahren am rechten Unterschenkel ein torpides Geschwür bestand, klagte über Schmerzen im beiden Füssen, besonders im linken. Im Laufe von zwei Monaten wurde der ganze linke Fuss bis zu den Malleolen gangränös, und am Dorsum pedis zeigten sich Brandblasen. Urin enthielt 4 pCt. Zucker. In der nächsten Zeit schritt die Gangrän auf den linken Unterschenkel fort; auch der rechte Fuss fing an, brandig zu werden. Als schliesslich im 4. Monate die Gangrän links bis zum Knie vorgeschritten war, trat der Tod ein. Urin hatte in letzter Zeit nur intermittirend Zucker enthalten.

Man vergleiche mit dieser allerdings nur flüchtig skizzirten Beobachtung die bei unserem Kranken wahrgenommenen Symptome. Der plötzliche Beginn mit hohem Fieber und wiederholtem Erbrechen, die Abwesenheit von Zucker im Urine, das primäre Befallenwerden des l. Unterschenkels, dem sich erst später die Gangrän des Fusses anschloss, die Verstopfung des l. Art. femoralis — alles dies sprach gegen diabetische Gangrän; die im weiteren Verlaufe der Krankheit aufgetretenen Temperatursteigerungen, die mit einer Ausnahme stets unter 39° blieben, finden durch die Annahme einer Resorption septischer Stoffe von den brandigen Partien aus ihre wahrscheinlichste Erklärung. (Bemerken will ich, dass die betreffenden Toxine manchmal Erniedrigung der Körperwärme herbeiführen).

Der plötzliche Beginn mit hohem Fieber und öfterem Erbrechen erregte, wie ich bereits oben bei Wiedergabe der Krankengeschichte bemerkt habe, sofort den Eindruck einer Infectionskrankheit. Bevor wir jedoch uns mit der differentiellen Diagnose beschäftigen, wollen wir zuerst zur Beantwortung der Frage schreiten, auf welche

1) Ueber die Behandlung der senilen Gangrän der unteren Extremität, insbesondere bei Diabetikern. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 38—41.

2) Gangrän bei Diabetes mellitus. Berlin 1900. A. Hirschwald.

3) L'Union médicale du 12. 8. 1862. Mitgetheilt von F. Grossmann l. c. S. 57.



Weise die Verstopfung der Femoralarterie zu Stande kam. Eine Embolie ist wohl mit Bestimmtheit auszuschliessen, da bei wiederholten Untersuchungen das Herz und dessen Klappen, sowie die Organe, die als Quelle eines Embolus hätten dienen können, sich gesund erwiesen; auch sprach der mit hohem Fieber einsetzende Krankheitsbeginn gegen eine solche Entstehung, indem ein blander Embolus entweder keine oder nur unbedeutende Temperatursteigerung hervorruft[1]). Wir müssen uns deshalb die Gefässverstopfung durch Thrombose veranlasst vorstellen. Wir wissen — und es ist E. v. Leyden's grosses Verdienst, diese Frage in Fluss gebracht zu haben —, dass nach allen möglichen acuten Krankheiten Arteriothrombosen auftreten können. Fast immer handelte es sich um Infectionskrankheiten[2]): nur der erste von v. Leyden[3]) vorgestellte Fall von Thrombose der Art. poplitea sinistr. betraf ein zuvor an Perityphlitis erkranktes Mädchen. Nun wissen wir in neuerer Zeit, dass nicht sehr selten Appendicitis Theilerscheinung einer Infectionskrankheit ist; so wurden in dem betreffenden Eiter schon Influenzabacillen gefunden (A. Cahn, s. Adrian's Arbeit in den Grenzgebieten). Auch v. Leyden, dem ich für seine diesbezügliche schriftliche Mittheilung an dieser Stelle besten Dank sage, rechnet die Perityphlitis zu den Infectionskrankheiten und erinnert an das epidemische Auftreten derselben. Seit v. Leyden's Vortrag, in dem die bis dahin in der Literatur niedergelegten Fälle von Arterienthrombose bei acuten, fieberhaften Krankheiten zusammengestellt, brachte fast jedes Jahr neue Beobachtungen: insbesondere war es gerade die um jene Zeit epidemisch grassirende Influenza, welche nicht gar selten zu Extremitätsbrand durch Arterienverschluss führte[4]). Für das relativ seltene Vorkommen der in Rede stehenden Affection spricht der Umstand, dass in dem von K. Neidhart bearbeiteten Berichte über die Influenzaepidemie im Winter 1889/90 im Grossherzogthum Hessen nur ein einziges derartiges Vorkommniss registrirt wurde[5]). „Als eine besondere Eigenthüm-

1) Dass beim Auftreten von Lungeninfarkten sich hohes Fieber einstellen kann, habe ich selbst bei einer Frau beobachtet, bei der der myomatöse Uterus die Quelle des Embolus abgab. v. Strümpell (Lehrb. d. spec. Path. u. Ther., 8. Aufl., I. Bd., S. 414) bemerkt: Fieber kann ganz fehlen. Zuweilen beobachtet man jedoch mässige Temperatursteigerungen beim Auftreten von Lungeninfarkten. — Ueber die fiebererregende Wirkung der Embolien fand ich in der mir zugängigen Literatur nur dürftige Angaben: so bei v. Schrötter (Erkrankungen der Gefässe. Wien 1900. S. 358), der Fiebererscheinungen bei gutartigen Thromben durch nervöse Momente (Schmerz) erklärt, doch auch an die Resorption von bei der Gerinnung gebildeten Substanzen denkt. — Die wichtigsten Angaben fand ich bei Gerhardt (Der hämorrh. Infarkt. Volkmann's klin. Vorträge. No. 31. S. 728). Der genannte Autor hat bei Embolien der Pulmonalarterie wiederholt Temperatursteigerungen beobachtet; er ist der Ansicht, dass die Embolie an und für sich temperaturerhöhend wirke. „Ich glaube dies um so eher, da ich auch für einfache reizlose Embolien anderer Organe die gleiche fiebererregende Wirkung glaube erweisen zu können."

2) Die meisten Lehr- und Handbücher schweigen über die Entstehung der Gangrän bei Allgemeinerkrankungen durch Arterienverschluss. Eine rühmliche Ausnahme macht v. Recklinghausen, Handb. d. allgem. Pathol. d. Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart 1883. S. 351.

3) Ueber einen Fall von Thrombose der Art. poplit. sinistr. Berl. klin. Wochenschrift. 1890. No. 14.

4) J. Wolff, Influenzaepidemie 1889—1892. Stuttgart 1892. S. 114. — Leichtenstern, Influenza in Nothnagel's spec. Path. u. Ther. IV. Bd., II. Th., 1. Abth. S. 153—154.

5) S. 43.



lichkeit der Influenza, die zwar äusserst selten vorkommt, verhältnissmässig aber doch auffallend oft beobachtet wurde, ist der thrombotische Verschluss grösserer Arterien hervorzuheben [Leichtenstern[1])]." Neben der Influenza ist es bei uns besonders der Abdominaltyphus, der zu solchen Arterienverstopfungen führt[2]). Es ist wohl anzunehmen, dass bei allen diesen Krankheiten Toxine gebildet werden, die ähnlich, wie manche Gifte (Phosphor, Arsen, chlors. Kali, Sublimat, Nitrobenzol etc.), die Blutkörperchen zerstören und damit die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöhen (v. Schrötter). Einfacher und z. Th. mit der vorstehenden Erklärung übereinstimmend, ist die Annahme, dass sich bei vielen Infectionskrankheiten durch den Zerfall farbloser Blutkörperchen Gerinnungserreger bilden [v. Recklinghausen[3]), Ziegler[4])]. In einem Aufsatze „über Brand an Armen und Beinen nach Scharlach und anderen Infectionskrankheiten" hat Eichhorst[5]) die hierher gehörigen Fälle von Gliederbrand zusammengestellt. Die meisten fanden sich nach Influenza (19) und Abdominaltyphus (40), „doch giebt es kaum eine Infectionskrankheit, bei der Gangrän nicht einmal beobachtet wurde, bei Flecktyphus sogar 42mal". Die grösste Zahl von Todesfällen kommt auf die Influenza (von 5 Männern starben 4, die 3 Frauen sämmtlich). — Um welche Infection bezw. um welche Infectionskrankheit handelte es sich bei unserem Patienten? Wir haben bereits auseinandergesetzt, dass bei uns Typhus und Influenza hauptsächlich die Krankheiten sind, die zur Extremitätengangrän führen. Abdominaltyphus war mit Bestimmtheit auszuschliessen: schon der plötzliche Beginn mit hohem Fieber sprach dagegen. Zu denken war noch an kryptogenetische Pyämie resp. Septicämie. Es stellte sich zwar bei unserem Kranken ein septischer Zustand ein, doch erst im weiteren Verlaufe, wie oben bereits bemerkt, durch die Aufnahme toxischer Stoffe von den gangränösen Partien her. Per exclusionem kommen wir so zur Influenza, welche erfahrungsgemäss die in Rede stehende Gefässverstopfung verhältnissmässig häufig im Gefolge hat. Oft ist die Diagnose der Influenza nur zu stellen, wenn man weiss, dass Familienmitglieder entweder gleichzeitig oder kurz zuvor an Grippe erkrankten. Es wurde bereits hervorgehoben, dass eine Tochter des Patienten 7 Wochen vorher an Influenzapneumonie starb: kurz zuvor hatten die Frau und jüngere Tochter eine allerdings nur leichte Influenza zu überstehen. Auch wurde einige Tage nach dem Tode seiner Schwester der 24jähr. Bruder von Grippe befallen (4.—17. März 1900). Unter Berücksichtigung dieser Hausepidemie liegt die Annahme einer Influenza bei unserem Patienten nahe, und dies um so mehr, wenn man andere Krankheiten ausschliessen kann und weiss, dass von allen Infectionskrankheiten gerade die Influenza häufig zu Gliederbrand durch Arteriothrombose führt.

Wahrscheinlich ist bei Influenza und den übrigen hier in Betracht kommenden Infectionskrankheiten die Bildung eines Fibrinferments allein zur partiellen Blutgerinnung nicht ausreichend: jedenfalls wird es in einem schon zuvor erkrankten Gefässe leichter zur Thrombosirung kommen. So bestand bei unserem Patienten infolge des Alters und des Diabetes Arteriosklerose; aus der Anamnese wissen wir, dass die Knöchel, und besonders der linke, seit Monaten angeschwollen waren. Inwieweit

---

1) l. c. S. 153.

2) Curschmann's Unterleibstyphus. Wien 1898. S. 155 und 156. — v. Schrötter's Erkrankungen der Gefässe in Nothnagel's spec. Path. u. Ther. S. 354.

3) l. c. S. 133. — S. auch die wichtige Dissertation A. Köhler's, Ueber Thrombose etc., Dorpat 1877 u. Naunyn's Arbeit im Arch. f. experim. Pathol. u. Therapie. I. 1.

4) Allgem. Pathol. 8. Aufl. 1895. S. 151.

5) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 70. Bd. 5. u. 6. Heft. S. 518 ff.

Nerveneinflüsse bei der Arterienverstopfung zur Mitwirkung kommen, entzieht sich unserer Beurtheilung; ich möchte nur darauf hinweisen, dass der Kranke in lelzterer Zeit über Schmerzen im linken Beine, welches vor Jahren der Sitz einer ausgesprochenen Ichias war, klagte. — Bis wohin in unserem Falle die Blutgerinnung sich erstreckte, ist bei dem Mangel der Section mit Bestimmtheit nicht zu sagen. Höchstwahrscheinlich war die linke Art. iliaca gleichfalls thrombosirt, da es bei Verstopfung der Art. femoralis in der Regel nur zur Gangrän des Fusses oder gar nur der Zehen kommt. Der Umstand, dass in den letzten Tagen der Krankheit der rechte Fuss in Mitleidenschaft gezogen wurde, lässt sogar annehmen, dass der Gerinnungsprocess sich noch weiter nach oben, vielleicht bis zur Aorta ausdehnte.

Unsere Krankengeschichte bietet ferner noch die Eigenthümlichkeit, dass zuerst die 24jährige Tochter und erst einige Jahre später der Vater an Diabetes erkrankte. Die Tochter war, wie bemerkt, mütterlicherseits erblich belastet; erfolgte nun der Diabetes des Vaters durch Ansteckung, oder handelte es sich um ein zufälliges Zusammentreffen? Wir wollen uns hier nicht allzulange mit dieser zur Zeit nicht spruchreifen Frage beschäftigen; die Zahl des sogen. Diabète conjugal ist eine so kleine, dass beim Erkranken beider Ehegatten der Zufall nicht ausgeschlossen werden kann. (Nach einer Zusammenstellung von Oppler und Külz[1]) kamen auf 4389 Diabetiker 47 diabetische Ehegatten = 1,08 pCt.; zu ähnlichen Zahlen kam Senator[2]): unter 770 Fällen befanden sich 9 Ehepaare = 1,19 pCt.) Senator denkt auch noch an die Möglichkeit, dass gleiche ursächliche Verhältnisse auf beide Ehegatten eingewirkt haben; dieses ätiologische Moment trifft in unserem Falle nicht zu, da für den Diabetes der Tochter die Heredität als Ursache heranzuziehen ist. Trotz der oben beigebrachten kleinen Zahlen ist die Möglichkeit der Ansteckung nicht vollständig von der Hand zu weisen. Ich erinnere in dieser Beziehung nur an die Tuberculose, deren Ansteckungsfähigkeit bewiesen ist; dennoch ist es ungemein selten, dass der eine an Lungenschwindsucht erkrankte Ehegatte den andern ansteckt; unter den vielen während einer 35jährigen Praxis beobachteten Fällen erinnere ich mich nur eines Ehepaars, wo zuerst der Mann und einige Jahre später die Frau an Lungentuberculose zu Grunde gingen; und selbst hier handelte es sich höchstwahrscheinlich nicht um Ansteckung, da sowohl der Mann wie die Frau ihre Phthise anlangend erblich belastet waren.

Im diesjährigen Januarhefte der Revue de médecine theilt D. Goldschmidt[3]) einen höchst interessanten Fall mit, eine mit Sclerodermie behaftete Patientin betreffend, die schliesslich an einer grippalen Thrombose der r. Art. femoralis zu Grunde ging; gleichzeitig mit der durch die Gefässverstopfung bedingten Gangrän des rechten Fusses und Unterschenkels stiess sich die schon längere Zeit vor der Influenza gangränös gewordene dritte Phalanx des rechten Zeigefingers ab. Der Autor schliesst mit folgender Bemerkung: „Quoi qu'il en soit, la coexistence chez le même sujet de gangrènes produites par des causes d'ordre différent, représente un phénomène peut-être unique dans les annales, qui méritait d'être signalé". — Etwas bescheidener wollen wir den Werth des von uns mitgetheilten Falles darin erblicken, dass er beweist: Gangrän kann bei einem Diabetiker vorkommen, ohne dass eine diabetische Gangrän vorzuliegen braucht.

1) Ueber das Vorkommen des Diabetes bei Ehegatten etc. Berl. klin. Wochenschrift. 1896. No. 26 u. 27.

2) Ueber das Vorkommen von Diabetes mellitus bei Eheleuten etc. Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 30.

3) Sclérodermie sans artérite, Grippe intercurrente, Gangrènes d'origine différente.



XXII.

Kritiken und Referate.

Ergebnisse der Physiologie, herausgegeben von L. Asher und K. Spiro. I. Jahrgang, II. Abtheilung. Biophysik und Psychophysik. Wiesbaden, Verlag von J. F. Bergmann. 1902.

Wie und wo auch der Kliniker den Problemen seiner Wissenschaft nachgeht, allemal wird er sich zuguterletzt im Reich der Physiologie, der Pflanzstätte und Heimath der modernen klinischen Medicin, immer wiederfinden, und wer kein guter Physiologe ist, wird nimmer guter Kliniker sein. Das Gebiet der Physiologie ist aber nicht nur dermaassen vielgestaltig, dass sich heute selbst ein Physiologe von Fach kaum noch in allen Fragen des Gesammtgebietes als competent betrachten dürfte, sondern es ist auch in jedem Specialzweig einem derartig schnell vorwärtsschreitenden Wechsel unterworfen, dass es einem Einzelnen kaum mehr möglich ist, die Gesammtproduction zu übersehen. Wenn das schon für die Physiologen gilt, wie viel mehr betrifft es dann erst die Kliniker! Mehr noch als jene müssen wir daher ein Unternehmen wie das vorliegende dankbar begrüssen, das es sich zur Aufgabe gestellt hat, einzelne Gebiete und Fragen aus der Physiologie nach Maassgabe ihrer jeweiligen Bedeutung in der Form zusammenhängender Abhandlungen darzustellen und uns so leicht zugänglich zu machen.

Diese „Ergebnisse der Physiologie“ sollen alljährlich in 2 Bänden erscheinen, von denen der eine, unter Spiro's Redaction, Kapitel aus der Biochemie, der zweite, unter Asher's Redaction, solche aus dem Gebiet der Biophysik und Psychophysik enthält. Dieser zweite Theil des ersten Jahrgangs liegt heut als stattlicher Band von 926 Seiten fertig vor uns. Die Bearbeitung des Stoffes in zusammenfassenden Darstellungen ist darin folgendermaassen vertheilt: Jensen: Protoplasmabewegung, Przibram: Regeneration, Biedermann, Elektrophysiologie, H. Meyer, Nerv- und Muskelgifte, v. Uexküll: Psychologie und Biologie in ihrer Stellung zur Thierscala. Von besonderem klinischen Interesse sind die Kapitel aus dem Gebiet des Kreislaufs, die R. Tigerstedt (intracardialer Druck und Herzstoss), Langendorff (Herzmuskel und intracardiale Innervation), der eine der Herausgeber, Asher (Innervation der Gefässe), bearbeitet haben. In der Darstellung der speciellen Bewegungslehre vereinigten sich du Bois-Reymond: die Mechanik der Athmung, Boruttau: Innervation der Athmung, R. Wagner: Pharmakologie der Athemmechanik, Starling: Bewegungen und Innervation des Verdauungskanales, Grützner: Stimme und Sprache, Hering: intracentrale Hemmungsvorgänge in ihrer Beziehung zur Skelettmusculatur.

Der Bearbeitung des gegenwärtigen Standes der Frage nach der Localisation im Grosshirn durch v. Monakow gehen nicht weniger als 846 Literaturangaben einschlägiger Arbeiten voraus, die beinahe nur den letzten 12 Jahren angehören! Daran schliesst sich R. Gottlieb's Bearbeitung über die Theorie der Narkose.



Die einzelnen Kapitel aus der Physiologie der Sinnesempfindungen sind von Einthoven, A. Tschermak, F. B. Hoffmann (Gesicht), von V. Hensen (Gehör) und von Zwaardemaker (Geruch) zusammenhängend dargestellt.

Wie man sieht, sind die verschiedenen Arbeitsgebiete mit Geschick allemal den Händen von Forschern anvertraut, welche durch eigene Arbeit auch zu dem Ausbau des jeweiligen Gebietes selbst Wesentliches beigetragen haben. Deshalb gebührt diesen Einzelbearbeitungen, die nicht etwa eine objective, referatmässige Zusammentragung, sondern eine lebendige, lehrhafte Darstellung anstreben, zugleich die werthvolle Bedeutung einer maassgebenden Kritik der Gesammtleistungen auf dem jeweiligen Arbeitsgebiete. Jeder wissenschaftlich arbeitende Kliniker wird die „Ergebnisse der Physiologie" als eine ausserordentliche Erleichterung des Studiums der ja leider so enorm zerstreuten einschlägigen Literatur dankbar begrüssen, und wir können dem verdienstvollen Unternehmen keinen besseren Wunsch auf seinen beginnenden Lebensweg mitgeben, als dass es jeder klinisch denkende Arzt recht eifrig als Rathgeber heranziehen möchte.

F. Umber (Berlin).

XXIII.

Verzeichniss der bei der Redaction eingegangenen Bücher und Zeitschriften, deren ausführliche Besprechung vorbehalten bleibt.

E. v. Behring, Beiträge zur experimentellen Therapie. Heft 5. Tuberkulose. Marburg. N. G. Elwert'sche Verlagsbuchhandlung. 1902.

Georges Guillain, La forme spastique de la syringomyelie. 1902. G. Steinheil. Paris.

Sir Laudon Brunton, On disorders of assimilation, digestion etc. London. Macmillan and Co. 1901.

Jean-Ch. Roux, Les mesures de défense sociale contre la tuberculose. Paris. J. Rueff. 1902.

Bericht über die vom Komité für Krebsforschung am 15. October 1900 erhobene Sammelforschung. Herausgegeben von Prof. E. v. Leyden, Prof. Kirchner, Reg.-Rath Dr. Wutzdorff, Prof. v. Hansemann, Prof. G. Meyer. (Ergänzungsband zum Klinischen Jahrbuch.) Jena. Gustav Fischer. 1902.

Jürgensen, Specielle Pathologie und Therapie. 4. Aufl. Leipzig. Veit u. Co. 1902.

A. Baginsky, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 7. Aufl. Leipzig. S. Hirzel. 1902.

Th. Sommerfeld, Edg. Jaffé und Joh. Sauer, Wegweiser für die Berufswahl. Hamburg (Agentur des Rothen Hauses) 1902.

Contributions from the William Pepper Laboratory of Clinical Medicine. Philadelphia 1901.

L. Michaelis, Einführung in die Farbstoffchemie. S. Karger. Berlin 1902.

Walther Guttmann, Medicinische Terminologie. Urban u. Schwarzenberg. Wien-Berlin 1902.

George Meyer, Fürsorge auf dem Gebiete des Krankentransportwesens. A. Hirschwald. Berlin 1901.

George Meyer, Fürsorge auf dem Gebiet des Rettungswesens. A. Hirschwald. Berlin 1902.

W. H. Gilbert, Diabetes-Küche. Verlag: Die med. Woche. 1902.

H. Zikel, Lehrbuch der klinischen Osmologie als functionelle Pathologie u. Therapie. Berlin. Fischer's med. Buchhandlung (H. Kornfeld). 1902.

J. Déjérine, Anatomie des centres nerveux. Tome II. Fasc. 1. Paris 1901. J. Rueff.

Jahrbücher der Hamburgischen Staatskrankenanstalten. Band VII. 1899/1900. Hamburg u. Leipzig. Leopold Voss. 1902.

Leo Koenigsberger, Hermann v. Helmholtz. I. Band. 1902. Braunschweig. Vieweg u. Sohn.

E. Roth (Halle), Bibliographie der gesammten Krankenpflege. 878 Seiten. Braunschweig 1902. Fr. Vieweg u. Sohn.

Ph. Biedert, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. Stuttgart 1902. F. Enke.

Des Pedanics dioskurides aus Anazarbos Arzneimittellehre in 5 Büchern. Uebersetzt u. erläutert von Prof. Berendes. 572 Seiten. Stuttgart 1902. F. Enke.

G. Besold, Die Anstaltsbehandlung der Tuberculose der Athmungswege. (3. Aufl. von: Die Behandlung der Lungenschwindsucht in geschlossenen Heilanstalten von Dr. P. Dettweiler.) Berlin 1902. G. Reimer.

George Meyer, Deutscher Kalender für Krankenpflegerinnen und Krankenpfleger. Frankfurt a. M. 1902. J. Rosenheim.

Max Herz, Lehrbuch der Heilgymnastik. Berlin-Wien 1903. Urban u. Schwarzenberg.

Richard Rosen, Die Krankenpflege in der ärztlichen Praxis. Berlin 1902. Fischer's med. Buchhandlung.

L. Landouzy-F. Jayle, Glossaire médical. Paris. Edit. 1902. C. Naud.

W. Nagel, Operative Geburtshülfe. Berlin 1902. Fischer's med. Buchhandl.

A. Vogt, Experimentelle Untersuchungen über anatomische und functionelle Veränderungen des Herzens bei Entzündung des Herzbeutels und Verschliessung der Kranzarterien. Moskau 1901.

Alfr. Hillier, Tuberculosis. Its nature, prevention and treatment. London 1900. Cassel a. Comp.

Druck von L. Schumacher in Berlin.

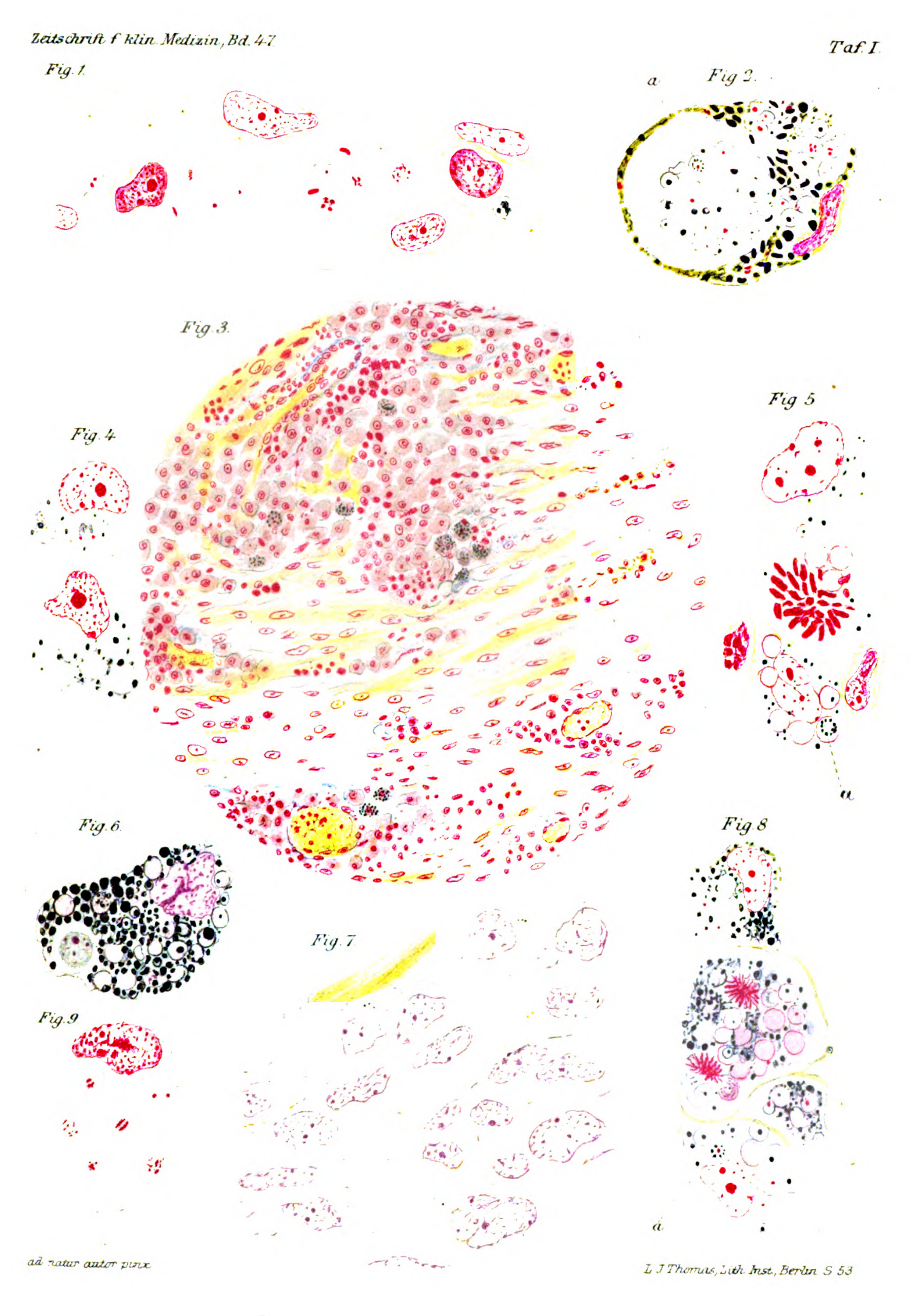

Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. 47.
Taf. I.
Fig. 1.
a
Fig. 2.
Fig. 3.
Fig. 4.
Fig. 5
a
Fig. 6.
Fig. 7.
Fig. 8
Fig. 9
a
ad natur. autor pinx.
L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S. 53

Fig. 1.

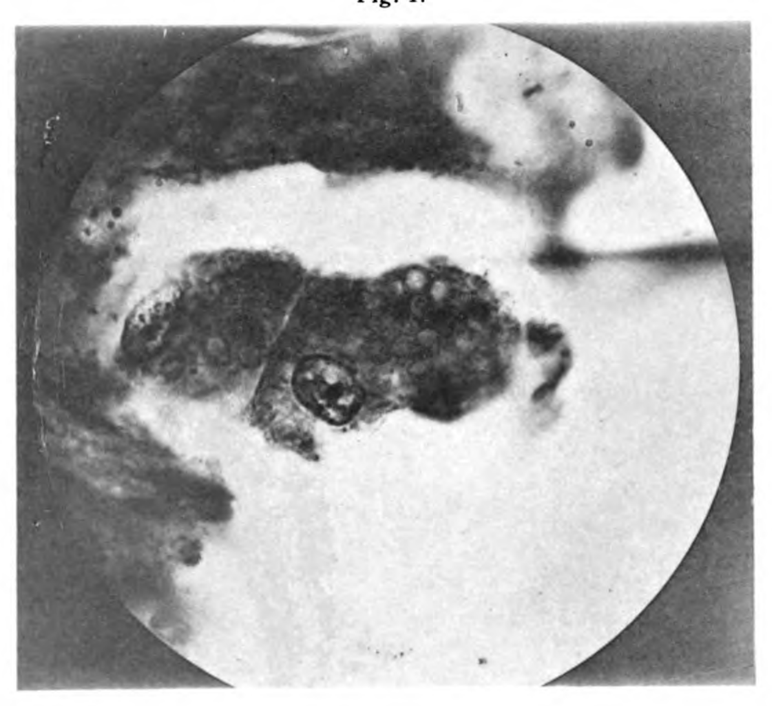
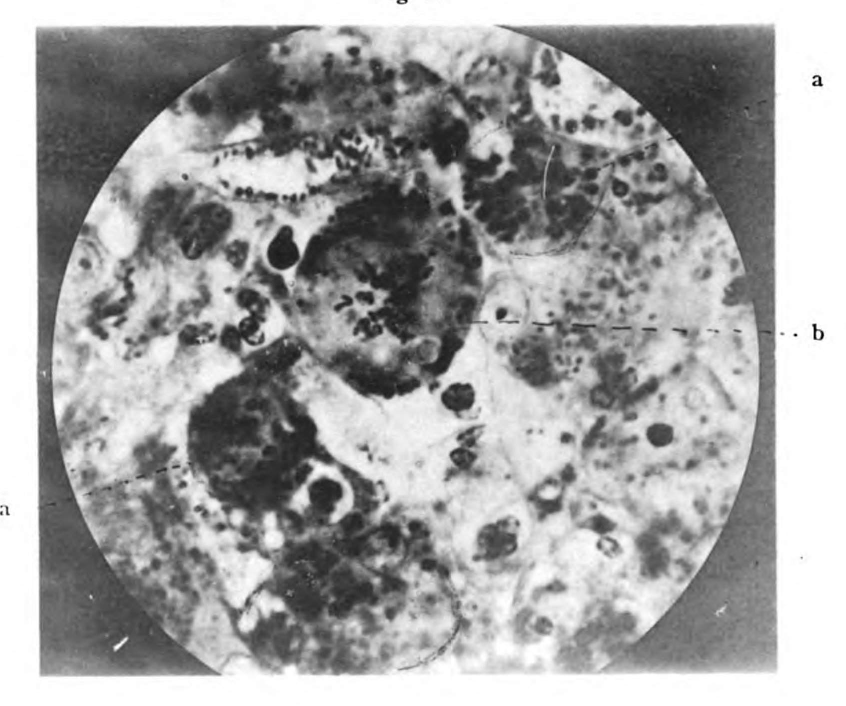


Fig. 2.



Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W. 35.



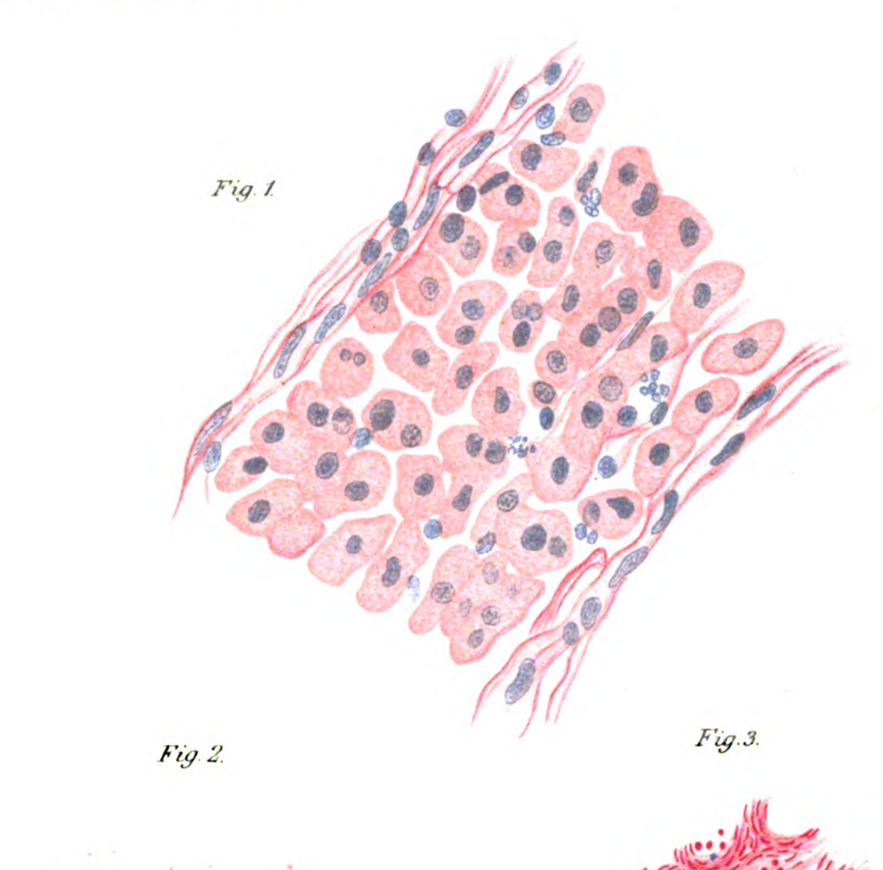
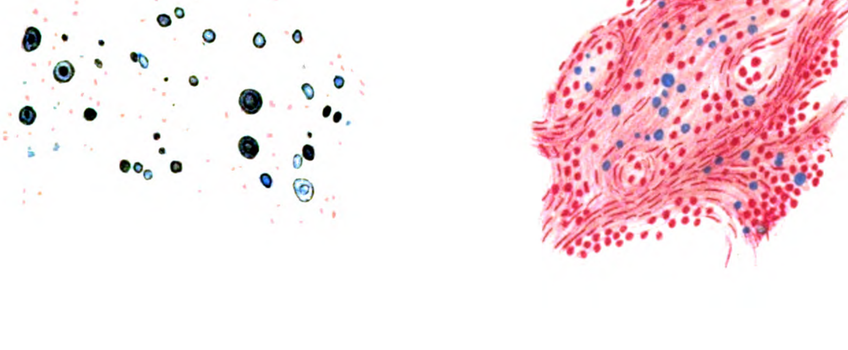


Fig. 1.

Fig. 2. Fig. 3.



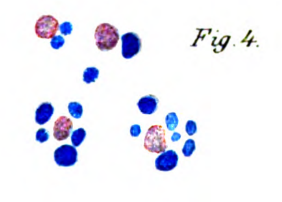
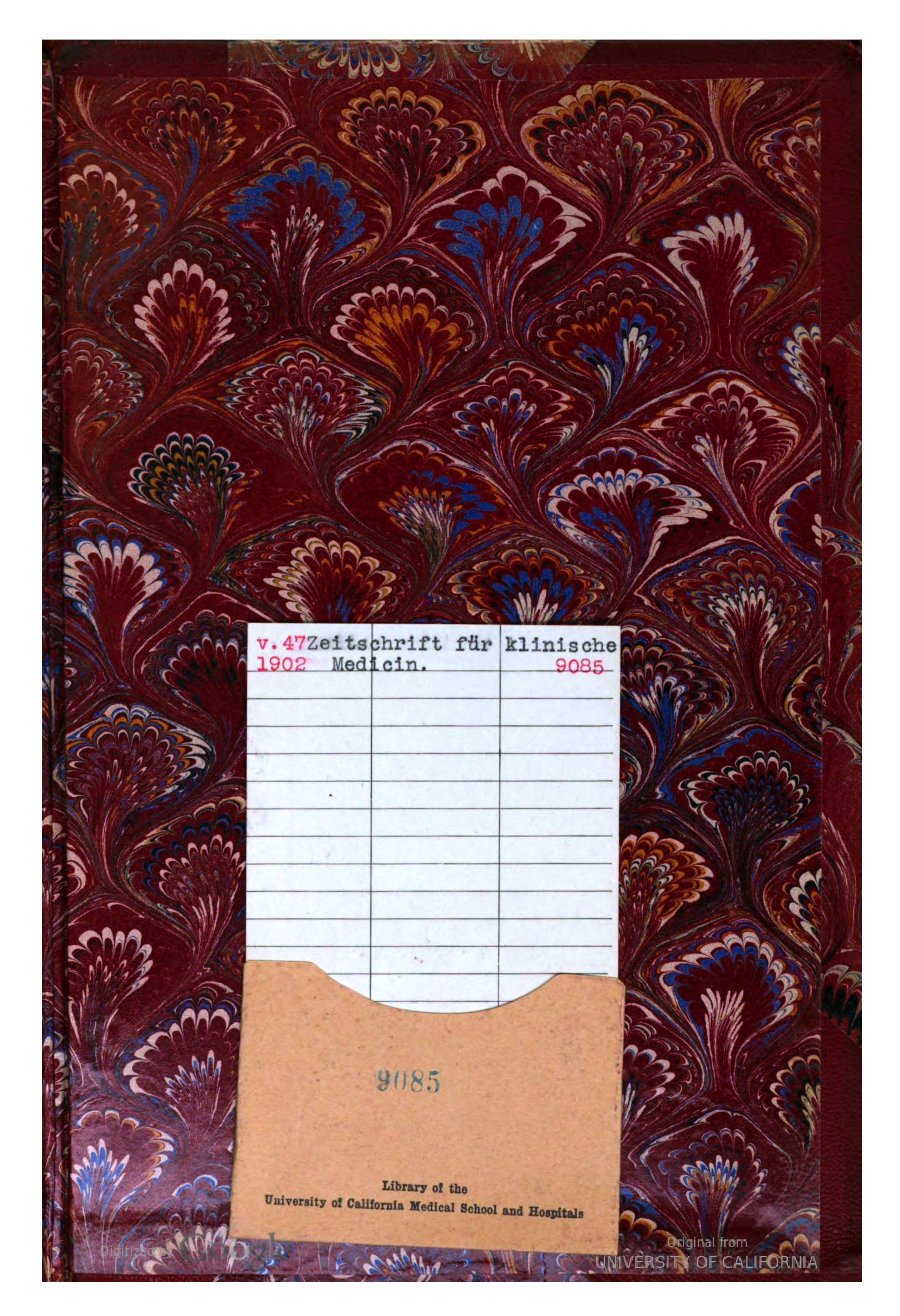


Fig. 4.

M. Landsberg del. L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S. 53.






v.47 Zeitschrift für klinische
1902 Medicin. 9085
9085
Library of the
University of California Medical School and Hospitals